



WWW.ARFPOINT.RU

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов  
Obstetrical Anesthesiologists Intensivists Association

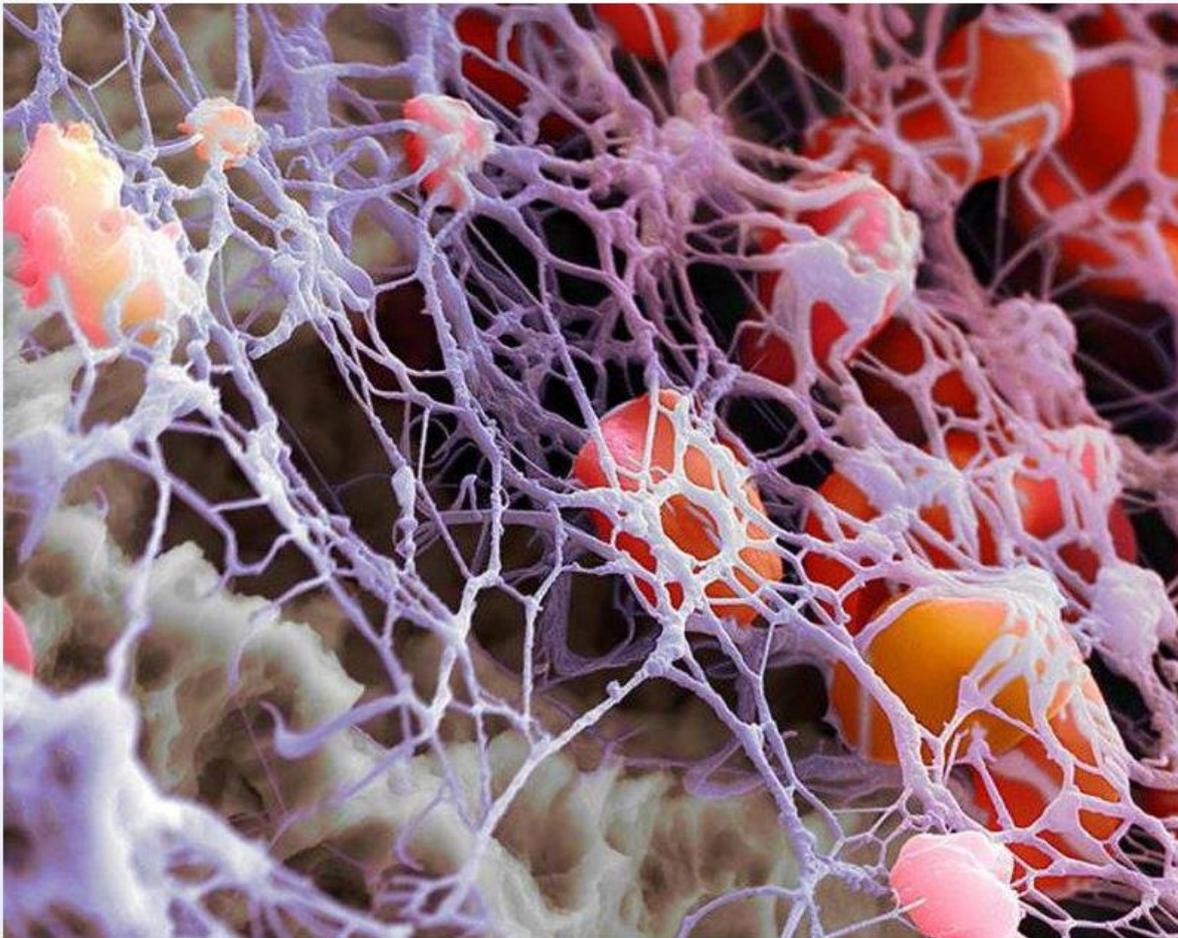
online журнал

**Вестник акушерской анестезиологии**

online journal **Obstetric Anesthesia Digest**

**№3(5)  
2018**

**Март**



**№3(5) Март 2018**  
№3(5) March 2018

Вестник акушерской анестезиологии  
**Obstetric anesthesia digest**



online журнал

Вестник акушерской анестезиологии

online journal **Obstetric Anesthesia Digest**

№3(5)

2018

Март

**Главный редактор:** *Е.М. Шифман, проф.*  
(Москва, Россия)

**Зам. главного редактора:** *А.В. Куликов, проф.*  
(Екатеринбург, Россия)  
*А.М. Овезов, проф.*  
(Москва, Россия)

**Научный редактор:** *А.М. Роненсон*  
(Тверь, Россия)

**Редакционная коллегия:** *И.С. Абазова, д.м.н.*  
(Нальчик, Россия)  
*А.Ж. Баялиева, проф.*  
(Казань, Россия)  
*Т.Е. Белокриницкая, проф.*  
(Чита, Россия)  
*С.И. Блауман, к.м.н.*  
(Омск, Россия)  
*В.Е. Радзинский, проф.*  
(Москва, Россия)  
*К.Г. Шаповалов, проф.*  
(Чита, Россия)

**Иностранные члены редакционной коллегии:** *А.М. Иоскович, проф.*  
(Иерусалим, Израиль)

**Директор издания:** *Е.В. Арлюк (Москва, Россия)*  
**Художественный редактор:** *О.А. Шинькович (Москва, Россия)*  
**Технический редактор:** *П.В. Романов (Москва, Россия)*  
**Корректор:** *Е.В. Яцук (Москва, Россия)*

**Chief editor:** *E.M. Schifman, Prof.*  
(Moscow, Russia)

**Deputy chief editor:** *A.V. Kulikov, Prof.*  
(Ekaterinburg, Russia)  
*A.M. Ovezov, Prof.*  
(Moscow, Russia)

**Science editor:** *A.M. Ronenson*  
(Tver, Russia)

**Editorial board:** *I.S. Abazova, MD.*  
(Nalchik, Russia)  
*A.Z. Bayaliev, Prof.*  
(Kazan, Russia)  
*T.E. Belokrinitskaya, Prof.*  
(Chita, Russia)  
*S. I. Blauman, PhD.*  
(Omsk, Russia)  
*V.E. Radzinsky, Prof.*  
(Moscow, Russia)  
*K.G. Shapovalov, Prof.*  
(Chita, Russia)

**Foreign members of the Editorial board:** *A. M. Ioscovich, Prof.*  
(Jerusalem, Israel)

**Journal director:** *E.V. Arluk (Moscow, Russia)*  
**Art editor:** *O.A. Shinkovich (Moscow, Russia)*  
**Technical editor:** *P.V. Romanov (Moscow, Russia)*  
**Proofreader:** *E.V. Yatsuk (Moscow, Russia)*

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть воспроизведена без предварительного письменного разрешения издателя. Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

All rights reserved. Any part of this journal shall not be reproduced without the prior written permission of the publisher. Advertisers are responsible for the information contained in the advertising materials.



WWW.ARFPOINT.RU

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов  
Obstetrical Anesthesiologists Intensivists Association

online журнал

Вестник акушерской анестезиологии

online journal **Obstetric Anesthesia Digest**

№3(5)

2018

Март

## С о д е р ж а н и е

Статья	Стр.
Фибринолиз и транексамовая кислота	4
Клиническая значимость значений-р: спасает ли Транексамовая кислота жизнь после травмы или послеродового кровотечения?	8
Должны ли мы измерять центральное венозное давление для контроля за инфузионной терапией? Десять ответов на десять вопросов	18
Выписка из приказа министерства здравоохранения Российской Федерации №203н от 10.05.2017 г.	25
"Еще один шаг в профилактике TRALI-синдрома в акушерской практике"	32
Инсульт во время беременности: акушерские и нейрохирургические исходы	34
Новости Февраля	35
Знакомство с лекторским составом III Съезда АААР	38

## Фибринолиз и транексамовая кислота

Фибринолиз является физиологическим компонентом гемостаза. Однако после повреждения ткани, связанной с травмой или хирургическим вмешательством, ишемией и реперфузией, контактированием с большими поверхностями контактной активации, такими как аортокоронарный шунт, чрезмерный фибринолиз может способствовать развитию коагулопатии, кровотечению и воспалительной реакции. Множество научных данных сообщают об эффективности антифибринолитических препаратов в снижении кровопотери, аллогенной трансфузии и неблагоприятных клинических исходов. Из всех фармакологических препаратов, Транексамовая кислота наиболее хорошо изучена в литературе и используется в большинстве стран.

Фибринолиз регулирует чрезмерное образование фибрина. После повреждения тканей и сосудов начинается множество разнообразных гемостатических процессов, что приводит к образованию тромбина, адгезии тромбоцитов, сшиванию тромбоцитов и образованию фибринового сгустка.

Фибрин, конечный продукт активации коагуляции, становится кофактором активации плазминогена. Плазмин, ферментативный фактор фибринолиза, вызывает лизис фибрина, но, как неразборчивый фермент в отношении специфичности субстрата, он также может вызвать протеолитическую (ин)активацию множества других гемостатических и воспалительных компонентов. В целом, регулирование фибринолиза можно считать защитным физиологическим ответом, который соответствующим образом ограничивает размер сгустка. Однако после значительного повреждения ткани, которое происходит во

время хирургического и травматического повреждения, подавление фибринолиза может потенциально ингибировать другие реакции, которые могут усилить кровотечение. Фибринолиз также может привести к коагулопатии. Помимо расщепления фибриногена и фибрина, он также может способствовать расщеплению рецепторов гликопротеина Ib и IIb/IIIa на тромбоцитах, снижая их адгезию и агрегацию.

В итоге плазмин вызывает множественные провоспалительные реакции. Снижению неблагоприятных исходов может способствовать введение антифибринолитических препаратов, а также, судя по выводам исследований, антифибринолитические препараты могут уменьшить смертность у пациентов с высоким риском в кардиохирургии.

На протяжении многих лет сообщалось о нескольких методах оценки

фибринолитической активности крови; однако нет критерия «золотого стандарта». Доступные анализы варьируются в зависимости от того, используется ли цельная кровь, плазма или фракция эуглобулина плазмы для оценки фибринолиза. Point-of-care тесты с использованием цельной крови в послеоперационном периоде позволяют оценить все плазменные и клеточные компоненты.

Наиболее широко применяемыми инструментами для измерения фибринолиза являются тромбоэластография и тромбоэластометрия, в которых используются разные активаторы, включая каолин, тканевой фактор или эллаговую кислоту для измерения коагуляционных свойств цельной крови. Максимальный лизис сгустка более 3%



является критическим значением для начала антифибринолитической терапии при травме, тогда как значение более 15% предполагает гиперфибринолиз.

Тромбоэластография (ТЭГ) или тромбоэластометрия (РОТЭМ) — это тесты, наиболее часто используемый в практике для определения фибринолиза у пациентов с травмой. При все большем использовании упреждающей антифибринолитической терапии для уменьшения кровопотери при травмах и хирургическом вмешательстве, есть некоторые разногласия относительно необходимости оценки фибринолиза. Однако, основываясь на теории, связанной с фибринолитическим

выключением («fibrinolytic shutdown») у некоторых пациентов, растет интерес к мониторингу фибринолиза при травме. ТЭГ и РОТЭМ часто используются для оценки фибринолитической активности у пациентов с травмой. Однако они недостаточно чувствительны к обнаружению незначительных изменений фибринолитической активности. Поэтому продолжаются споры об их эффективности в обнаружении фибринолитической активности и принятии решения об использовании антифибринолитиков. Несмотря на то, что нет единого «золотого стандарта» для измерения фибринолиза, тромбоэластография и тромбоэластометрия являются наиболее часто используемыми методиками.

### Транексамовая кислота

Транексамовая кислота представляет собой аналог лизина с молекулярной массой ~157 Дальтон, который обратимо связывается с лизин-связывающими местами на плазминогене, чтобы подавить его сродство с несколькими белками, включая фибрин. После 10 мг/кг внутривенной дозы транексамовой кислоты период полувыведения составляет ~80 мин с 30% почечной элиминацией в течение первого часа.

После внутривенного введения транексамовой кислоты 10 мг/кг массы тела 30% будет выведено с мочой в 1 час, 55% через 3 часа и 90% в течение 24 часов. Дальнейшие исследования показали, что транексамовая кислота элиминируется клубочковой фильтрацией. Транексамовая кислота распределяется по всем внутриклеточным и внеклеточным отсекам.

Доза для внутривенного введения составляет от 0,5 до 25 грамм в зависимости от типа пациентов и процедур. В одном из крупнейших на сегодняшний день исследований транексамовой кислоты CRASH-2, проведенным у пациентов с

посттравматическим кровотечением, транексамовая кислота вводилась в качестве начальной дозы 1 грамм внутривенно, а затем инфузией 1 грамм в течение 8 часов. В ортопедии дозы транексамовой кислоты обычно составляют от 0,5 до 2 грамм. Недавние исследования использовали начальную дозу 4 г внутривенно в течение 1 часа с последующей инфузией 1 грамм/час в течение 6 часов.

### Послеродовое кровотечение

Послеродовое кровотечение является основной причиной материнской смертности и смертности во всем мире. Гематологические изменения во время беременности и в родах включают снижение синтеза ингибитора активатора плазминогена-2 и высвобождение тканевого активатора плазминогена и гиперфибриногенимию в концентрациях от 5 до 6 грамм/литр. Многочисленные исследования в разных популяциях пациентов оценивали транексамовую кислоту в качестве профилактики для снижения кровопотери и улучшения результатов. В двух первых рандомизированных клинических исследованиях транексамовая кислота вводилась в виде 1 грамм или 0,5 грамм внутривенно через 2-3 минуты после влагалищных родов или 1 грамм внутривенно



перед разрезом при операции кесарево сечение (КС). Авторы сообщали, что кровопотеря снижалась при использовании транексамовой кислоты, но не было различий между дозами. При анализе более 1000 рожениц из пяти рандомизированных клинических исследований, проходящих плановое КС, транексамовая кислота в дозах 1 грамм внутривенно перед разрезом уменьшала кровопотерю.

Для более конкретного ответа недавно опубликованное WOMAN-trial было рандомизированным, двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, оценивающим влияние раннего введения транексамовой кислоты на смертность, гистерэктомию и другие результаты после послеродового кровотечения. Набор был с марта 2010 по апрель 2016 года у 20 060 рожениц после вагинальных родов или КС в 193 больницах, в 21 стране. Транексамовую кислоту вводили внутривенно в дозе 1 грамм, но, если кровотечение сохранялось или возобновлялось в течение 24 часов после

первой дозы, могла быть введена вторая доза 1 грамм. Первичным результатом был летальный исход от всех причин или гистерэктомиа в течение 42 дней. Смертность из-за кровопотери была меньше у рожениц, получавших транексамовую кислоту (1,5%, 155/10036 рожениц по сравнению с 1,9%, 191/9985 в группе плацебо, коэффициент риска 0,81,  $P = 0,045$ ). При введении транексамовой кислоты в течение 3 часов, смертность составила 1,2% по сравнению с 1,7% в плацебо (коэффициент риска 0,69,  $P = 0,008$ ), и не было различий в количестве гистерэктомий у рожениц, получавших транексамовую кислоту по сравнению с плацебо (3,6% против 3,5%). Первичный результат, летальный исход от всех причин или гистерэктомии не снижалась с использованием транексамовой кислоты (5,3% против 5,5%), и между группами не было различий в неблагоприятных событиях.

[Jerrold H. Levy, Andreas Koster, Quintin J. Quinones, Truman J. Milling, Nigel S. Key. Antifibrinolytic Therapy and Perioperative Considerations. Anesthesiology 2018; 128\(3\): 657-670](#)

### Комментарий эксперта



**Ройтман Евгений Витальевич** - доктор биологических наук, профессор. Президент научного общества «Клиническая гемостазиология». Профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ РНИМУ им. Пирогова. Заведующий лабораторией физиологии и патологии гемостаза ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава РФ. Член Научного общества по клинической гемореологии и микроциркуляции, Член Совета экспертов Европейского общества по клинической гемореологии и микроциркуляции, Член Международного общества по тромбозу и гемостазу, Член Международного общества по фибринолизу и протеолизу, Член редколлегии журнала «Тольяттинский медицинский консилиум», Эксперт Аналитического Центра при Правительстве Российской Федерации.

Статья «Antifibrinolytic Therapy and Perioperative Considerations» (авторы – J.H. Levy, A.Koster, Q.J. Quinones, T.J.Milling, N.S.Key) представляет собой достаточно просто написанный обзор, содержащий основные сведения о значении и функционировании системы фибринолиза в норме и при патологии. Важным аспектом сегодняшнего восприятия фибринолиза является не столько его роль как причины кровотечения, сколько понимание высокой вариабельности фибринолитических реакций вплоть до т.н. «fibrinolytic shutdown».

Следует согласиться с авторами, когда они говорят о трудностях лабораторной оценки фибринолиза и о том, что point-of-care методом для этого была и остается тромбоэластография (или

ротационная тромбоэластометрия). Однако заявление, что максимальный лизис более 3% является показанием для назначения антифибринолитической терапии (в травматологии), а лизис более 15% свидетельствует о состоянии гиперфибринолиза, представляется сомнительным в своей категоричности.

Обзор антифибринолитических агентов не содержит в себе принципиально новых сведений за исключением вполне уместного акцента на их сопутствующие противовоспалительные эффекты. Кроме того, приведенная в статье схема множественности путей, влияющих на генерацию плазмينا, может быть очень полезна для понимания паттерна связей между системой гемостаза и воспалением.

В отношении непосредственно транексамовой кислоты представляются полезными напоминания о возможностях ее местного применения вместо или совместно с ее системным применением.

Кроме того, следует согласиться с авторами, что если гемостатическая эффективность антифибринолитиков сегодня уже не вызывает сомнений, то опасения относительно безопасности этих препаратов в отношении тромбоэмболических осложнений должны учитываться врачами при их применении, а также требуют дальнейшего изучения.



*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни*

## Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII, МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 [60 КЕД/ 60 тыс. МЕ]	2,40 [120 КЕД/ 120 тыс. МЕ]	4,80 [240 КЕД/ 240 тыс. МЕ]
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицерилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

### Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb/IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

### Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726  
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.  
[www.generium.ru](http://www.generium.ru)

# Клиническая значимость значений $p$ : спасает ли Транексамовая кислота жизнь после травмы или послеродового кровотечения?

*«Транексамовая кислота может спасти одну из трех рожениц, которые могли бы погибнуть от послеродового кровотечения» Глава исследования WOMAN Trial*

## Контроль кровотечения после травматического и акушерского повреждения

Транексамовая кислота (ТХА) - антифибринолитический препарат, широко рекламируется, как препарат, спасающий жизни после травматического кровотечения в исследованиях CRASH-2, MATTERS и PED-TRAX, а совсем недавно после послеродового кровотечения (PPH) - в исследовании WOMAN. Профилактическое введение ТХА также все чаще используется в плановой и экстренной хирургии, чтобы уменьшить чрезмерное кровотечение, потребность в переливании компонентов крови и возможной релапаротомии.

Несмотря на утверждения о сокращении смертности, существуют продолжающиеся разногласия относительно данных исследования CRASH-2 и недавнего исследования WOMAN. Снижение смертности было продемонстрировано на веб-сайте исследования WOMAN и увековечено социальными сетями. Эта новая стратегия коммуникации и взаимодействия, по-видимому, стимулирует глобальное движение травматологов и врачей остальных специальностей в желании убедить свои медицинские консультативные советы или их эквиваленты предположить, что имеется достаточно данных для введения транексамовой кислоты в их области работы или клиники. Это также, по-видимому, оказывает влияние на врачей и заинтересованные стороны здравоохранения в отношении клинических, общественных или политических рекомендаций по использованию ТХА.



В этой статье мы вернемся к исходным данным обоих испытаний и рассмотрим ошибочное представление о том, что для поддержки клинического применения препарата, такого как ТХА, достаточно малых значений  $p$  и больших размеров выборки (более 20 000 пациентов). Мы призываем медицинских работников, ученых и руководящие органы сравнивать фактические данные с точностью результатов путем сравнения доверительных интервалов (ДИ). Различные выводы могут быть сформулированы из-за чрезмерной зависимости статистической значимости ( $p$ -значения), не обращая должного внимания на величину групповых различий (ДИ). Сначала мы обсудим исследование WOMAN, за которым последует исследование CRASH-2 и более мелкие военные исследования в травме.

## Транексамовая кислота: механизм действия и фармакокинетика

ТХА представляет собой синтетический аналог лизина, который может уменьшить активное кровотечение, блокируя места связывания лизина с фибриногеном и фибрином, что приводит к опосредованному ингибированию тканевого активатора плазминогена (tPA), активатора фибринолиза. При некоторых физиологических состояниях ТХА может парадоксально увеличивать

кровотечение путем связывания с плазминогеном в присутствии повышенного уровня активатора урокиназного плазминогена (uPA) и способствовать образованию плазмينا, который не зависит от tPA. Период полувыведения ТХА в плазме составляет ~2 часа, а его антифибринолитические эффекты могут длиться до 7-8 часов в крови и около 17 часов в разных тканях. Повышенный интерес к использованию ТХА в условиях травмы и больших операций возник 10 лет назад после того, как более новый, более мощный антифибринолитический препарат Апротонин был удален с мировых рынков.

### Дизайн исследования WOMAN и основные выводы

Исследование WOMAN было освещено в социальных сетях как прорыв в лечении РРН, отчасти основанный на данных веб-сайта исследования. WOMAN-trial было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием, изучающим использование ТХА. Роженицы были набраны из 193 больниц и 21 страны, главным образом в Африке и Азии, но также и в Великобритании, а исследование финансировалось организацией The Wellcome Trust и британским департаментом здравоохранения через Фонд инноваций в области здравоохранения, а также Bill & Melinda Gates Foundation (названия даны без перевода, для более точного описания фондов).

Первоначально предполагалось, что в ходе исследования будут набраны 15 000 рожениц с первичной конечной точкой в виде смерти от всех причин или гистерэктомии в течение 42 дней после родов. Число рожениц было увеличено до 20 000 «в надежде на то, что у исследования будет достаточно мощности для обнаружения сокращения смерти после послеродового кровотечения», а первичная конечная точка была пересмотрена как «смерть после послеродового кровотечения». В

исследовании сообщалось, что ТХА значительно снижает риск смерти от кровотечения с 1,9% (191 смерть) до 1,5% (155 смертей) ( $p=0,045$ ). Дальнейшее снижение смертности было обнаружено, если ТХА был введен в течение 3 часов после родов (от 1,7% до 1,2% ( $p=0,008$ ) / от 127 до 89 рожениц, получавших ТХА или плацебо (в дополнение к стандартной помощи). Не было никаких существенных различий в снижении смертности от кровотечения, если ТХА вводился больше, чем через 3 часа ( $p=0,70$ ) или от всех причин ( $p=0,16$ ). Авторы WOMAN-trial пришли к выводам: «При использовании в качестве лечения послеродового кровотечения

ТХА, следует вводить его как можно скорее после начала кровотечения». Мы твердо убеждены в том, что это утверждение и обобщение о том, что Транексамовая кислота может спасти жизни одной из трех рожениц, которые могли

бы умереть от послеродового кровотечения, является грубым искажением данных и может вводить в заблуждение специалистов здравоохранения и общественность.

### Связь между значением-р, доверительным интервалом и размером выборки

*«Фишер использовал значение-р как степень доказательства против нулевой гипотезы с простой логикой: когда значение-р, полученное из эксперимента, невелико, тогда можно предположить, что произошло либо необычное событие, либо что-то неправильно с условием вероятности. Неправильное кондиционирование будет означать, что нулевая гипотеза неверна»*

Цитата Lew (2012)

В исследовании WOMAN, возникает вопрос, как интерпретировать  $p=0,008$  для снижения смертности, когда ТХА вводили при РРН в течение 3 часов после родов, когда значение достоверности для отклонения нулевой гипотезы составляло 0,05? Значение  $p=0,008$  означает, что существует восемь из тысячи шансов быть неправильным, что звучит



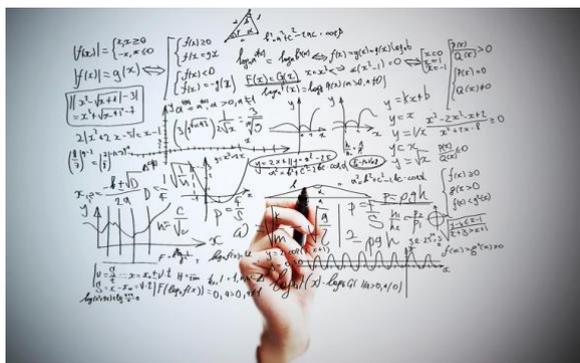
убедительно, но существуют ограничения на то, как далеко мы можем экстраполировать статистические данные на потенциальный спасательный эффект ТХА. В исследовании WOMAN,  $p=0,008$  означает, что 0,8% вероятности наблюдения разницы в смертности на 0,5% (от 1,7 до 1,2% = 38 жизней) по сравнению с нулевой гипотезой (что не имеет эффекта) и будет указывать на отклонение нулевой гипотезы. Однако вопрос о *величине разницы между группой ТХА и плацебо* требует знания доверительного интервала (ДИ). ДИ можно просто определить, как вероятность того, что значение будет попадать в верхнюю и нижнюю границы заданного распределения вероятностей, и поэтому оно представляет диапазон значений, когда исследователь обоснованно уверен (на 95% уверен), что «истинное значение» будет найдено. В исследовании WOMAN доверительный интервал для  $p=0,008$  составлял 0,52-0,91, который является широким и, хотя указывает направление действия, уменьшает силу данных, поскольку верхняя граница приближается к 1,0. Широкий ДИ также предполагает, что размер выборки слишком мал, и учитывая, что размер выборки был увеличен на 33% с 15 000 до 20 000, по-видимому, для достижения значимости, данные остаются весьма переменными. Чтобы уменьшить вариабельность (уменьшить ширину ДИ) пополам, вам нужно будет увеличить размер выборки до 80 000 человек.

Кроме того, анализ всей популяции рожениц, умерших от кровотечения в исследовании WOMAN, также показал статистическую значимость между группами ТХА и плацебо в 95% ДИ ( $p=0,045$ ). Однако при внимательном анализе, ДИ относительного риска (ОР) включает нулевое значение 1 (0,65-1,00), что еще больше снижает доверие к клиническому эффекту в снижении смертности среди всей популяции. Таким образом,

существенные различия в исследовании WOMAN, по-видимому, в лучшем случае незначительны и не поддерживают вывод на веб-сайте исследования, который стал вирусом в социальных сетях, что «Транексамовая кислота может спасти одну из трех рожениц, которые могли бы умереть от послеродового кровотечения».

### Статистическая значимость и клинический эффект

Другой важный вопрос, который возникает из исследования WOMAN, заключается в том, является ли разница в снижении смертности от кровотечения от 0,4% до 0,5% клинически значимой? Проблема, о которой говорилось выше, заключается в том, что любая небольшая разница будет



статистически значимой, если размер выборки достаточно велик, независимо от клинической значимости. Как заявили Houle and Stump: «Многие крупные клинические исследования получают высокий уровень

статистической значимости с незначительными различиями между группами, которые полностью клинически неактуальны. Однако при правильном маркетинге, миллиарды могут быть получены из результатов сомнительной клинической значимости».

Суждения о клинической значимости должны основываться на величине эффекта и доверительных интервалах, а не только на значении-р, так как последнее сильно зависит от размера исследования. Если испытание WOMAN сохранило бы первоначальный размер выборки 15 000, были бы результаты другими? На наш взгляд, недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать широкое распространение использования ТХА при РРН в перечне основных лекарств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) или клинических руководствах, основанных

исключительно на данных исследования WOMAN. Мы предлагаем альтернативную интерпретацию данных исследования WOMAN:

*«Мы на 95% уверены, что ТХА не может спасти жизнь одной из трех рожениц, которые могли бы умереть от послеродового кровотечения. Несмотря на статистически значимые значения-р в снижении смертности, сильная близость ОР к 1,0 и верхний предел ДИ близкий или превышающий 1,0, подразумевают неточность данных и уменьшают его клиническую значимость для распространенного использования ТХА при РРН.»*

#### **Это только начало: случай разработки нового метода диагностики и персонализированной медицины**

К сожалению, исследование WOMAN не касалось ключевых клинических вопросов об оптимальной дозе и должны ли все роженицы получать ТХА. Какое было обоснование введения ТХА роженицам с предполагаемой кровопотерей менее 500 мл, что ниже обычных рекомендаций по диагностике РРН? Из 52% рожениц с кровопотерей  $\leq 1$  л, сколько умерло? Эта информация не была опубликована. Кроме того, почему не было проведено подгруппового анализа риска смертности, основанного на тяжести РРН? Какие лабораторные тесты рекомендованы для определения эффективности лечения ТХА коагулопатии с гиперфибринолизом? Каковы уровни uPA у рожениц с кровотечением? Должна ли диагностика включать ПТИ, АЧТВ, ТEG или ROTEM, уровень фибриногена, tPA или отношение tPA/PAI-1? Какие клинические критерии применяются для использования ТХА? Какова научная основа этих клинических решений?

Аналогичные вопросы сохраняются в ходе исследования CRASH-2 2010 года, большого многоцентрового, рандомизированного и плацебо-контролируемого исследования при

кровотечении в травме. Исследование показало, что введение ТХА (1 грамм нагрузочная доза в течение 10 мин с последующей инфузией 1 грамм в течение 8 часов) уменьшало кровотечение и снижало смертность в течение 28 дней. Тем не менее, в ходе исследования не было отмечено снижение переливания крови, и существует постоянная дискуссия о безопасности и эффективности ТХА для снижения смертности при конкретных группах травм. Если вводить ТХА через 3 часа после кровотечения, он фактически увеличивает риск смертности. Напротив, при введении ТХА в течение 3 ч после травмы, он, вероятно, улучшает выживаемость.

Преимущество в выживании при раннем применении ТХА в исследовании CRASH-2 было дополнительно и подтверждено исследованием MATTERS, исследованием Retrospective Observational Registry (ROR), в котором ТХА использовалась как компонент интенсивной терапии вместе с трансфузией компонентов крови при травме, связанной с боевыми действиями. Тем не менее, недавнее и более крупное военное исследование ROR не подтвердило выводы исследования CRASH-2 или MATTERS и не сообщило о значительной разнице в смертности с использованием ТХА. Несмотря на противоречивые результаты по снижению смертности, существует множество нерешенных вопросов, касающихся возможных негативных последствий ТХА, таких как легочная эмболия и обострения вторичных к травме процессов, включая коагулопатию и воспаление. В недавнем военном ретроспективном когортном исследовании Джонстон и его коллеги сообщили, что ТХА является независимым фактором риска венозной тромбоземболии (отношение шансов, 2,58, 95% ДИ, 1,20-5,56,  $p=0,02$ ), что предполагает переоценку его клинического применения у жертв боевых действий. Эти потенциальные побочные эффекты также необходимо учитывать при профилактическом использовании ТХА при плановых и

экстренных операциях в педиатрии и у взрослого населения.

По фундаментальному вопросу об оптимальном сроке введения ТХА Гайет-Агерон и соавторы недавно объединили данные исследований CRASH-2 и WOMAN и провели мета-анализ отдельных данных с участием 40 138 пациентов с кровотечением. Они пришли к выводу, что преимущество выживания при использовании ТХА составляет более 70% (отношение шансов 1,72, 95% ДИ 1,42-2,10,  $p < 0,0001$ ) в течение первых трех часов по сравнению с более поздним введением и, что преимущество уменьшается на 10% за каждые 15 мин задержки лечения. Основополагающие предположения этого мета-анализа и справедливость объединения двух крупных рандомизированных контролируемых исследований, каждое со своими собственными противоречиями, и использование моделей логистической регрессии для генерации клинически значимых данных требуют дальнейшей оценки. Почему мета-анализ не включал отдельные данные на уровне участников из других исследований ТХА, таких как MATTERs или другие военные исследования, непонятно. По словам Гайет-Агерона и соавторов, любые дополнительные исследования, направленные на увеличение числа пациентов, вряд ли окажут «существенное влияние на их выводы». Однако более широкие критерии включения могут помочь изучить тип и величину потенциального смещения данных в их двухэтапном мета-анализе. Несмотря на эти добросовестные заблуждения, неудивительно,

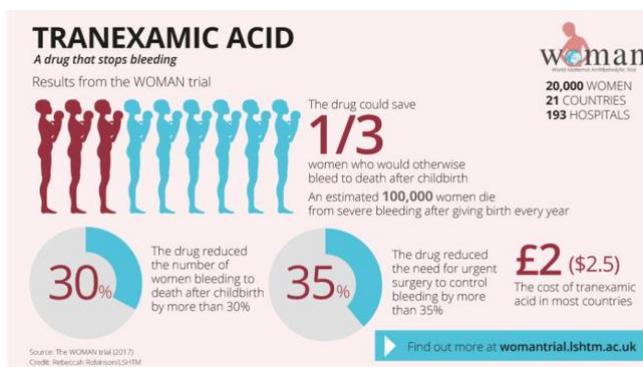
что в октябре 2017 года ВОЗ пересмотрела свои рекомендации 2012 года, включив ТХА в течение 3 часов при РРН.

В заключение, хотя авторы согласны с тем, что применение ТХА может быть связано с лучшим выживанием пациентов с тяжелыми кровотечениями с шоком или без, результаты исследования WOMAN — это только начало «спасения одной из трех рожениц, которые могли бы умереть от послеродового кровотечения», даже если препарат вводится в течение первых 3 часов. Мы считаем, что исследователи и масс-медиа преувеличили значение результатов исследования WOMAN, и объединение данных WOMAN и CRASH-2 в мета-анализе может привести к присущей им предвзятости.

Потребность в консенсусе относительно того, что представляет собой

адекватное статистическое доказательство того, что лекарственный препарат является клинически полезным и не наносит вреда, лежит в основе наших комментариев. *ТХА не следует рассматривать как подход, основанный на одном уровне для лечения кровопотери при травмах, связанных с гражданскими или боевыми действиями, или РРН*, но мы предлагаем использовать более точную персонализированную оценку при решении использования ТХА в снижении связанных с травмой или материнской смертности и осложнений.

Dobson, Geoffrey P. PhD, FAHA; Doma, Kenji PhD; Letson, Hayley L. PhD. Clinical relevance of a p-value: Does TXA save lives after trauma or post-partum hemorrhage? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2018; 84(3): 532-536



**Комментарий эксперта**

**Тихова Галина Петровна** - научный сотрудник, лаборатория клинической эпидемиологии, институт высоких биомедицинских технологий ФГБУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»

Изучив статью австралийских авторов Geoffrey P. Dobson, Kenji Doma, Hayley L. Letson «Clinical relevance of a p-value: Does TXA save lives after trauma or post-partum hemorrhage?», а также отчет по мультицентровому испытанию WOMAN «Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial», который они критикуют, я полностью согласна с их аргументами и заключениями, единственное - я бы поточнее определила, в чем слабость интерпретации результатов, а также полагаю, что у авторов исследования проблемы были не только в интерпретации, но и в методологии расчета необходимого объема выборки для таких маленьких частот, т.е. бомба была заложена еще на старте, а также в строгости следования разработанному протоколу на протяжении всего периода сбора данных. Теперь конкретные тезисы. Начну с теоретических аспектов интерпретации:

1. Все результаты биомедицинских исследований, в том числе и параметры, отражающие величину эффекта, имеют 2 измерения значимости:

- статистическую значимость, которая показывает нам, действительно ли число, которое мы получили на нашей выборке, отличается от нуля (от нулевого эффекта) в природе или это просто случайность, обусловленная нашей конкретной выборкой, на которой мы изучаем эффект (т.е. наша уверенность в том, что какой-то эффект есть, ошибка p);

- клиническую значимость, которая говорит нам о силе, величине эффекта (во сколько раз или на сколько процентов снижается частота, например, летальных исходов от кровотечений при применении ТХА), иными словами, на много ли снижается в среднем частота при использовании ТХА, чтобы это снижение рассматривать как важный существенный эффект от применения препарата.

Следовательно, только ошибка p, какая бы маленькая она ни была, или только величина относительного риска (ОР) вместе с ее 95%ДИ, какая бы большая и впечатляющая она ни была, - сами по себе, единолично, по отдельности, не могут ответить на вопрос о наличии эффекта в спланированном клиническом испытании (это не касается обсервационных клинических исследований, там другие соображения). В клинических испытаниях эти 2 позиции должны всегда рассматриваться вместе: сначала статистическая значимость и если она имеет место, то далее - клиническая значимость. Понятно, что с увеличением объема выборки мы можем обнаружить любой, сколь угодно малый, эффект с достаточной статистической значимостью, чтобы утверждать, что эффект есть. Но нужно ли ломать копыя, набирать по 20-30 тысяч человек, чтобы обнаружить, что от применения препарата частота снизилась, например, с 1,5% до 1,4%? Такое снижение на выборке в 20 000 пациенток будет указывать на то, что у подавляющего большинства этот препарат не работает и есть только единицы счастливиц, у которых он подействовал, а он ли подействовал? На самом деле при таком раскладе это большой вопрос. Возможно, там включились какие-то конфаундеры, которые не были замечены или зарегистрированы в ходе исследования.

Эти 2 составляющих значимости эффекта отличаются тем, как и когда они обретают конкретные значения. Величина эффекта, которая будет считаться достаточной для того, чтобы утверждать о наличии действия препарата – клиническая значимость – задается исследователем до начала сбора данных и входит в протокол исследования. После того, как начался сбор данных, ни эта величина, ни переменные, по которым она рассчитывается, не меняются ни при каких обстоятельствах. Это своего рода фундамент, на котором строится протокол исследования и в дальнейшем вся доказательная база.

Напротив, статистическую значимость эффекта исследователь контролировать не может. Он может только задать уровень статистической значимости, число, начиная с которого он не будет принимать гипотезу о нулевом эффекте. Статистическая значимость определяется как самим природным феноменом, который исследуется, так и случайным раскладом набранной выборки. Таким образом, статистическую значимость эффекта в виде числа (ошибки  $p$ ) исследователь не задает, а получает в ходе анализа своей выборки.

Статистические методы обработки данных исследования – это строгие математические процедуры, но территория их компетенции заканчивается на получении конкретной величины эффекта и вероятности его отличия от нуля (ошибки  $p$ ). Далее дело исследователя – сравнивать полученные числа с заданными заранее клинически важным эффектом и уровнем статистической значимости. И вот с этого момента начинаются сложности и искушения.

Например, если в протоколе исследования стоит порог значимого снижения осложнения 25%, а по результатам исследования оно снизилось на 20%, кроме того уровень статистической значимости был задан 0,05, а  $p$  получено 0,047. Как интерпретировать такие результаты? Доказывают ли они наше предположение об эффективности препарата?

Как правило, здесь вступает в игру предпочтение или интуитивное целеполагание исследователя. Если он считает препарат неэффективным, то он будет строго следовать протоколу и сделает вывод, что эффективность не доказана. Если он имел опыт эффективного применения препарата или по другим причинам считает его эффективным, то он закроет глаза на то, что получил меньший процент и очень сомнительную статистическую значимость (формально она же меньше установленного порога 0,05), и сделает вывод, что исследование доказало эффективность.

Именно на эти грабли и наступили авторы исследования WOMAN.

Они формально (а скорее тенденциозно, заранее полагая, что ТХА снижает частоту кровотечений) подошли к интерпретации своих результатов. Ошибка  $p=0,045$ , например, которую они указывают (на самом деле она равна 0,046), строго говоря меньше уровня значимости 0,05, но если указывать только 2 знака после запятой, то она превращается в  $p = 0,05$  и нулевую гипотезу уже отвергнуть формально нельзя. На эту неубедительность эффекта указывает и верхняя граница 95%ДИ относительного риска летального исхода (0,996), при округлении до 2 знаков после запятой, превращающаяся в 1,00. Кроме того, само значение ОР, равное 0,81, указывает на снижение частоты лишь на 19%, что явно меньше, чем исходно заданное клинически значимое снижение в 25%. Авторы в нескольких местах слегка отошли от строгого следования протоколу в пользу смягчения исходно заданных порогов значимости (и клинической, и статистической) и в результате получили неубедительные заключения об эффективности ТХА.

Похоже, что в этом исследовании они были нацелены не на тестирование препарата, а на доказательство его эффективности. Достаточно сказать, что при множественном сравнении уровень значимости должен устанавливаться не на 0,05, а на  $0,05/n$ , где  $n$  – предполагаемое число сравнений в исследовании. При таком задании уровня статистической значимости, ни один результат в данном исследовании ее не достиг, при этом выборка составляла 2 десятка пациенток, это очень показательно.

2. Авторы критикующей статьи не обсудили расчет объема выборки в этом исследовании, а он тоже весьма туманный. На самом деле не очень понятно, какое число авторы исследования взяли за приблизительное исходное значение частоты кровотечений. У них там явно была какая-то путаница с композитной первичной конечной точкой, которую, они потом разложили на 2 исхода, от одного из них отказались, что снизило тестируемую частоту и, в уже в ходе исследования им пришлось поднять объем выборки на 25%. Думаю, здесь кроется серьезная методологическая ошибка, которая сама по себе могла привести к неубедительным результатам.



**Комментарий эксперта**

**Иоскович Александр Михайлович** - председатель Израильского общества акушерской анестезии, профессор Еврейского университета (Иерусалим)

До конца не известно, кому принадлежит фраза: "Существует три вида лжи: ложь, наглая ложь и статистика". Опубликовал ее Марк Твен, но скорее всего произнес английский политик и журналист Генри Лабушеру. На мой взгляд, авторы обсуждаемой статьи словно попытались еще раз подтвердить правильность этой фразы. Одно я не сразу понял: что так раззадорило и вдохновило уважаемого профессора-физиолога(!) Дж. П. Добсона с коллегами из австралийского университета Джеймса Кука с такой скрупулезностью изучить и пересчитать статистику WOMAN's Trail?

Итак, о чем спор?

Руководителю проекта WOMAN's Trail - исследование, проводившееся в 193 госпиталях 21 страны, приписываются слова, что транексамовая кислота может спасти жизнь одной из трех матерей, кровящих в послеродовом периоде. Не знаю, насколько верна эта цитата, но на сайте лондонской школы гигиены и тропической медицины - сайте, где официально фигурируют протоколы и результаты WOMAN's Trail, я нашел следующую цитату: "Быстрое лечение простым и недорогим препаратом, называемым транексамовой кислотой, уменьшает смертность, вызванную кровотечениями, на треть".

Добсон с коллегами пересчитали и по-другому интерпретировали P-value материнской смертности в WOMAN's Trail, немного под другим углом посмотрели на статистические данные этой работы, подвергли сомнению клиническую значимость и пришли к выводу с 95%-ной очевидностью, что транексамовая кислота "не спасает жизнь одной из трех женщин, кровящих насмерть в послеродовом периоде".

Разделавшись с WOMAN's Trail, авторы еще немного поглумились над результатами CRASH-2 Trail, в котором были проспективно собраны данные о 20,211 пациентах с травматическими повреждениями из 274 госпиталей 40 стран мира. Основной вывод австралийских физиологов заключался в том, что нельзя давать средства массовой информации преувеличивать значимость исследований, связанных с транексамовой кислотой.

Я не имею дополнительного образования по эпидемиологии и статистике, конечно же, не собираюсь пересчитывать статистические выкладки австралийских физиологов, но примерно представляю, как проверяются данные перед их публикацией в журнале Lancet, одном из самых уважаемых медицинских журналов в мире с фактором значимости 44.

Еще немного интересной информации. Профессор Добсон вместе с другим автором обсуждаемой статьи проф. Ледсоном потратили почти 700 тысяч долларов (<https://research.jcu.edu.au/portfolio/geoffrey.dobson/>) на внедрение альтернативной методики, основанной на применении в течение 72 часов раствора, содержащего аденозин, магнезию, с целью стабильного контроля посттравматического кровотечения у крыс среднего веса 429 гр. Данные их исследования были опубликованы в открытом журнале PLOS one без фактора значимости ([https://researchonline.jcu.edu.au/51696/1/51696\\_Letson%20and%20Dobson\\_2017.pdf](https://researchonline.jcu.edu.au/51696/1/51696_Letson%20and%20Dobson_2017.pdf))

Возможно, будущее в лечении травмированных и кровоточащих больных за чудодейственной смесью профессора Добсона, вводимой в течение 72 часов после травмы. Возможно, есть погрешности в статистике WOMAN's Trail и CRASH-2 Trail, и не каждая третья, а только четвертая или даже пятая женщина будет спасена введением транексмовой кислоты в Экваториальной Африке, но я согласен с высказыванием нигерийского министра здравоохранения о том, что "получены новые подтверждения, что транексамовая кислота, как дешевое, доступное и, что не менее важно, теплоустойчивое лекарство,

может быть эффективно для уменьшения послеродового кровотечения". Кстати, цена транексамовой кислоты колеблется от 0,8 до 1,2 доллара.

У меня однозначное мнение, что если каждой африканской женщине, а речь, в основном, идет об этом регионе, и данные были собраны в Экваториальной Африке, дать ампулу окситоцина ценой в 50 центов и ампулу транексамовой кислоты ценой в 1 доллар, то ВОЗ не будет иметь материнскую смертность в этом регионе, равную 800-900 на 100 тысяч родов. Но это уже начало другой дискуссии...

*Prof. Alexander Ioscovich, Jerusalem, Israel*

### Комментарий научного редактора



К сожалению, надо констатировать, что за последние десятилетия стремление опубликовать статью, не важно какого качества, стала вождельной целью любого ученого. И, конечно, чтобы статья была в тренде, возникла необходимость в статистической значимости результатов исследования. Ученые стали использовать все возможные статистические и математические модели для того, чтобы доказать, что результаты их исследований достоверно значимы! Однако в этой погоне за статистической достоверностью мы забыли о клинической значимости результатов. С одной стороны, неверная интерпретация данных исследования может «похоронить препарат», потому что разница в 0,4% не существенна, но с другой стороны — это 36 жизней (разница в исследовании WOMAN)!!! Кто-то сможет сказать, что 36 дочерей, жен, матерей — это не очень большая разница!?

Если мы предполагаем, что есть препарат, который способен спасти сотни жизней, но пока нет достаточно РКИ, нет мета-анализов и систематических обзоров уровня 1А, должны ли мы, только основываясь на этом не использовать его в своей практике? Когда речь идет об интенсивной терапии, о жизни пациента здесь и сейчас.

Рассуждения о математике очень важны, они крайне необходимы для правильной и надежной оценки полученных результатов, но не стоит забывать: математика и статистика могут помочь принять нам правильное решение, но они не должны быть решением наших задач. Не всегда мы можем доказать эффективность с помощью статистики, но порой она существует!

Вспомните детство или своих детей, порой поцелуй гораздо эффективнее любого лекарства...

**Роненсон А.М.**



# Должны ли мы измерять центральное венозное давление для контроля за инфузионной терапией?

## Десять ответов на десять вопросов

Центральное венозное давление (ЦВД) остается наиболее часто используемым параметром в контроле за инфузионной терапией у пациентов в критическом состоянии. Применение ЦВД было поставлено под сомнение во многих исследованиях, в которых сообщалось, что другие показатели лучше, чем ЦВД прогнозируют реакцию на инфузионную терапию. Однако мы будем утверждать, что вместо того, чтобы просто запрещать использование ЦВД, потому что его прогностическая ценность может быть меньше желаемой в некоторых ситуациях, более полезно будет четко понимать потенциальные преимущества и ограничения измерения ЦВД, чтобы улучшить его использование. Более того, значение ЦВД для контроля за инфузионной терапией может значительно превышать его простое использование в качестве предиктора ответа на инфузионную терапию. С этой точки зрения мы обсуждаем плюсы и минусы ЦВД для контроля за инфузионной терапией.

### Вопрос 1. Многие ли факторы влияют на ЦВД и увеличивают его значение?

Мы согласны с тем, что на ЦВД влияют многие факторы, но это справедливо и для других переменных, таких как артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и сердечный выброс (СВ). Значит ли это, что мы не должны их измерять? Нет, скорее нам нужно понять, какие факторы влияют на эти измерения и как, чтобы оптимально использовать их.

ЦВД является показателем давления в правом желудочке и, в

меньшей степени, показателем преднагрузки левого желудочка. ЦВД также отражает предел венозного возврата и информирует нас о функции правого желудочка. Таким образом, измерение ЦВД может быть полезным для контроля за инфузионной терапией. Тем не менее, ЦВД также зависит от торакального, перикардального и внутрибрюшного давления, что усложняет его интерпретацию. Действительно, хотя ЦВД, измеренное в этих условиях не может отражать истинные условия работы правого желудочка, оно представляет собой предел венозного возврата и противодействие всех внегрудных органов. В частности, риск периферических отеков, асцита, почечной и печеночной недостаточности связаны с высокими значениями ЦВД.

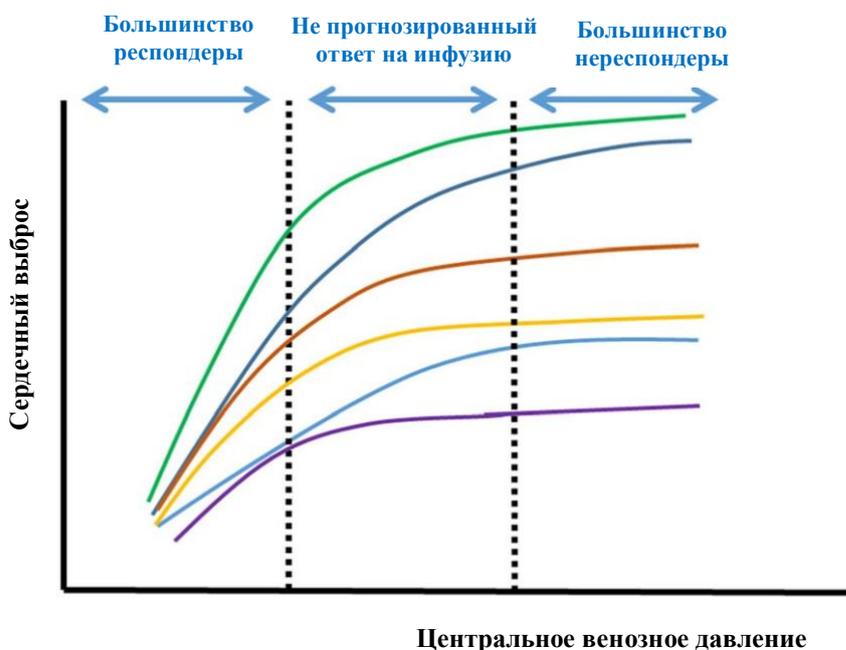


Рис. 1. Кривая Франка-Старлинга у некоторых пациентов. При низких значениях ЦВД большинство пациентов реагируют на инфузию. При высоких значениях ЦВД большинство пациентов не реагируют на инфузию. Между двумя пунктирными линиями реакция на инфузию не может быть предсказана по значениям ЦВД.

## Вопрос 2. Может ли ЦВД определить респондер пациент или нет?

(Респондер – пациент, который может ответить изменением гемодинамики на инфузионную терапию)

Согласно кривой Франка-Старлинга, сердечный выброс увеличивается вместе с ЦВД до достижения плато (рис. 1). Эта взаимосвязь может показаться привлекательным, чтобы попытаться достичь значения ЦВД, которое близко к плато. К сожалению, этот подход имеет ограниченную ценность, поскольку существует широкий интервал между пациентами в области кривой образования плато. Соответственно, очень сложно предсказать реакцию на инфузию на основе одного значения ЦВД. В исследовании, посвященном вопросам инфузионной терапии, у 96 пациентов с сепсисом на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), Осман и соавторы наблюдали, что исходный уровень ЦВД был одинаковым у респондеров и нереспондеров, так что прогностическая ценность ЦВД была низкой.

Классический статистический подход к оценке прогностического значения теста часто ограничен, так как он считает риск ошибки независимым от клинической ситуации. Менее рискованно вводить инфузию у пациента без ответа с низким ЦВД, чем с высоким ЦВД, поскольку риск образования отеков, очевидно, будет ниже.

Наличие «экстремально» низких или высоких значений ЦВД может быть более полезным для контроля за инфузионной терапией, чем промежуточных значений. В недавнем систематическом обзоре Эскесена и соавторов, 1148 пациентов из 51 исследования, которым проводилась оценка реакции на инфузионный болюс и

оценка ЦВД, общая прогностическая ценность ЦВД была низкой. Однако, приблизительно две трети пациентов с ЦВД менее 8 мм рт.ст., но только одна треть пациентов со значениями ЦВД, превышающими 12 мм рт.ст., были респондерами. Другое исследование включало 556 пациентов (460 из которых были из восьми исследований, опубликованных авторами обзора, и интересно, что три из этих исследований не были включены в другой систематический обзор). Авторы использовали «серую зону», чтобы определить значения ЦВД, между которыми не могут приниматься никакие решения об инфузионной терапии. Положительный ответ на инфузию наблюдался, когда значения ЦВД были меньше 6 мм рт.ст., но был маловероятным, когда значения были больше 15 мм рт.ст.

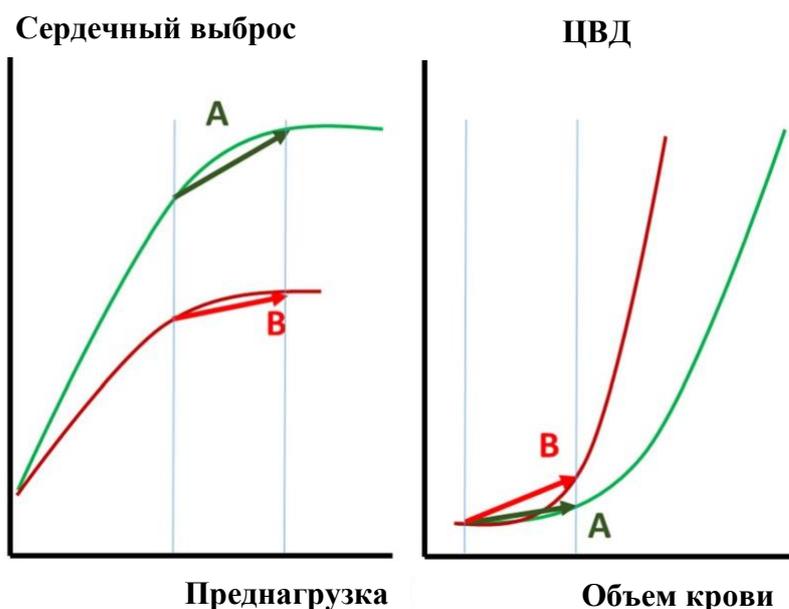


Рис. 2. Связь между преднагрузкой, сердечным выбросом и ЦВД. Связь между сердечным выбросом (СВ) и преднагрузкой (левая панель), а также между ЦВД и объемом крови (правая панель) у респондеров (а) и нереспондеров (б). У респондеров инфузионная терапия увеличивает объем крови и преднагрузку сердца; увеличение преднагрузки связано с большим увеличением сердечного выброса и минимальным увеличением ЦВД. У нереспондеров такое же увеличение объема крови и преднагрузки связано с изменением сердечного выброса и значительными изменениями ЦВД. Соответственно, увеличение ЦВД нельзя использовать, чтобы предположить положительный ответ на инфузионную терапию. Измерения сердечного выброса лучше оценивают изменения в преднагрузке у чувствительных к преднагрузке пациентов, в то время как измерения ЦВД лучше оценивают изменения преднагрузки у пациентов нечувствительных к преднагрузке.

Эти данные свидетельствуют о том, что экстремальные значения ЦВД могут помочь в контроле за инфузионной терапией, тогда как промежуточные значения не могут (рис. 1). Поэтому будет разумным воздерживаться от инфузионной терапии, когда ЦВД значительно повышено.

### **Вопрос 3. Могут ли изменения значений ЦВД во время инфузионной терапии использоваться в качестве индикатора реакции на инфузию?**

И да, и нет! Увеличение ЦВД не отражает изменений сердечного выброса. Согласно Гуитону, венозный возврат обратно пропорционален разнице между средним системным давлением (Pms) и ЦВД, предполагая, что чем выше ЦВД, тем ниже сердечный выброс. Роль сердца в этом контексте заключается в том, чтобы попытаться сохранить ЦВД как можно ниже, чтобы поддерживать градиент между Pms и ЦВД.



Целью инфузионной терапии является увеличение градиента между Pms и ЦВД путем увеличения Pms, а не увеличением ЦВД. Анализ данных, опубликованных Секкони и соавторов, которые измеряли сердечный выброс, ЦВД и Pms во время инфузионной терапии у пациентов после операции, проясняет, что Pms одинаково увеличиваются у респондеров и нереспондеров. В отличие от этого, ЦВД увеличивался минимально у респондеров. Таким образом, градиент венозного возврата и, следовательно, сердечного выброса увеличивался. У нереспондеров ЦВД заметно увеличивалось, что свидетельствовало о том, что градиент для венозного возврата и сердечный выброс оставались неизменными. Таким образом, сердечная толерантность к объемной нагрузке является большим показателем, чем изменения в Pms для определения реакции на инфузионную терапию.

Соответственно, изменения ЦВД во время инфузионной терапии должны анализироваться вместе с изменениями сердечного выброса; значительное увеличение ЦВД с минимальным изменением сердечного выброса указывает на слабый ответ на инфузионную терапию, тогда как минимальное изменение ЦВД вместе с увеличением сердечного выброса указывает на респондеров (рис.2).

Рассмотрение изменений ЦВД без учета изменений сердечного выброса может быть очень ошибочным, поскольку можно неверно истолковать, что чем больше изменение ЦВД, тем больше увеличение преднагрузки и, следовательно, потенциально больший эффект от инфузионной терапии. Однако возможен противоположный эффект, то есть, сердечная толерантность может быть низкой, и увеличение сердечного выброса может быть минимальным. Без измерения сердечного выброса единственный вывод, который можно

сделать из увеличения ЦВД, заключается в том, что преднагрузка эффективно увеличивается во время инфузионной терапии, но реакция пациента на инфузию неизвестна.

### **Вопрос 4. Может ли показатель ЦВД использоваться как переменная безопасности?**

Один из способов взглянуть на изменения ЦВД во время инфузионной терапии – это рассмотреть ЦВД как переменную безопасности. В конце концов, решение об инфузионной терапии основано на анализе (выгода/риск); преимущественно связаны с увеличением сердечного выброса и рисками увеличения гидростатического давления, увеличивающего образование отеков. ЦВД - отличная переменная для оценки риска, связанного с перегрузкой внегрудных органов. Низкое ЦВД в хирургии печени связано с меньшим риском кровотечения и улучшенным

послеоперационным исходом. У пациентов с сепсисом или застойной сердечной недостаточностью при повышенном уровне ЦВД, часто наблюдается острое повреждение почек. У пациентов с сепсисом риск развития острого повреждения почек увеличивался со средними значениями ЦВД в течение первых 12 часов после госпитализации. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью в двух верхних квартилях ЦВД были более тяжелые нарушения функции почек по сравнению с другими квартилями, хотя сердечный выброс был одинаковым в четырех квартилях. Эти данные хорошо демонстрируют связь между повышенным ЦВД и повышенным риском развития острого повреждения почек, но они не демонстрируют причинную связь.

Важно отметить, что ЦВД может не отражать риск развития отека легких, который зависит от капиллярного давления и, следовательно, от давления левого предсердия. В этих условиях измерение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) может быть предпочтительнее в качестве переменной безопасности для легких и/или измерения внесосудистой легочной воды при оценке тяжести отека легких.

#### **Вопрос 5. Существует ли безопасное значение ЦВД?**

Это сложный вопрос, так как невозможно определить четкую величину пограничного значения. Как упоминалось ранее, повышенное ЦВД может быть, скорее, маркером тяжести сердечно-сосудистой и/или дыхательной функции, чем фактором, способствующим плохим результатам; таким образом, было бы нелогично предотвращать достижение ЦВД высоких значений. В исследовании Бойда и соавторов у пациентов с септическим шоком,

ЦВД менее 8 мм рт.ст. к 12 часам с момента шока, было связано с лучшей выживаемостью, но не было связи с исходами в 1-4 дня. Поскольку различные пограничные значения ЦВД были выявлены в разных исследованиях, и поскольку данное значение ЦВД может или не может быть связано с худшим результатом, представляется логичным определять верхний предел ЦВД на индивидуальной основе, взвешивая потенциальную пользу/риск дальнейшего проведения инфузионной терапии и потенциальную выгоду/риск альтернативных вмешательств. Этот индивидуально определяемый верхний предел может использоваться в качестве значения, при котором дальнейшая инфузионная терапия должна быть ограничена. Тем не менее, следует стараться, чтобы ЦВД было как можно более низким, пока оно остается связанным с адекватной перфузией тканей.



#### **Вопрос 6. Следует ли проводить инфузионную терапию для достижения определенных значений ЦВД?**

Эта концепция является основой некоторых алгоритмов инфузионной терапии, в том числе используемых Риверсом и соавторами в их исследовании по ранней целеориентированной терапии по достижению уровня ЦВД и последующих крупных исследованиях, оценивающих эту стратегию. Следует отметить, что те же значения ЦВД использовались в исследованиях с целеориентированной терапией и с контролем значений ЦВД, в результате не было сделано никаких выводов об эффективности этого подхода. В протоколе «по раннему септическому шоку» (ProCESS) измерение ЦВД не было рекомендовано в рутинной практике. Не было обнаружено различий в выживаемости или органной дисфункции

между обычным мониторингом и другими методами (целеориентированное достижение ЦВД или его контроль), но следует отметить, что центральная линия была установлена у большинства пациентов при обычном мониторинге, и мы не знаем, использовался ли контроль уровня ЦВД у этих пациентов.

Физиологически не представляется целесообразным ориентироваться на конкретное значение ЦВД, потому что значение ЦВД, выше которого пациент становится нереспондером, сильно варьируется. Как сообщалось ранее, каждый пациент следует своей кривой Франка-Старлинга, и только экстремально низкие или высокие значения ЦВД несут некоторую прогностическую ценность для определения чувствительности к инфузионной терапии. Следовательно, ориентация на определенное значение ЦВД действительна только на уровне популяции. При применении бутстрап-анализа по данным, полученным от 564 пациентов с тяжелыми заболеваниями, получивших инфузионную терапию, Биасис и коллеги хорошо продемонстрировали, что вероятность ответа на инфузионную терапию постепенно снижается с увеличением значений ЦВД. И что почти никто не реагирует на инфузию при ЦВД выше 20-22 мм рт.ст. Тем не менее, было бы опасно проводить целеориентированную терапию до таких высоких значений ЦВД, поскольку многие пациенты подвергались бы неблагоприятным последствиям инфузии, в то же время, будучи нереспондерами. Целевые значения ЦВД 8-12 мм рт.ст. стали почти «стандартными» после исследования Риверса и коллег, которые определили их априори. Эти значения ЦВД представляют собой разумные рамки, поскольку большинство пациентов являются респондерами, когда ЦВД составляет менее 8 мм рт.ст. и только меньшинство, когда оно больше 12 мм рт.ст.. Тем не менее, использование этих значений ЦВД при контроле за инфузионной терапией далеко не идеально и должно применяться только тогда,

когда невозможно получить более точные предикторы на инфузионную терапию.

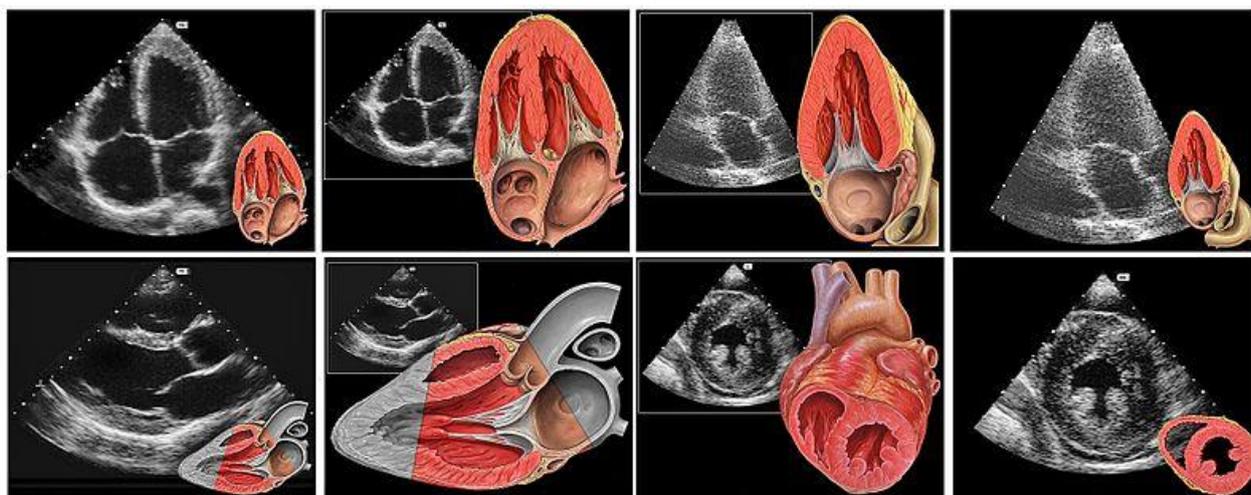
У стабильных пациентов ясно, что не следует пытаться увеличить ЦВД до конкретных целевых значений. В исследовании FAST пациенты с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) были рандомизированы после начальной терапии на либеральную или консервативную инфузионную терапию, ориентированную на более высокие или более низкие значения ЦВД (или на ДЗЛА). Не было различий в выживаемости между группами, но пациенты в группе с консервативной инфузионной терапией быстрее отлучались от ИВЛ. В недавнем анализе этого исследования риск смерти был больше в либеральной группе по сравнению с консервативной группой, при начальном уровне ЦВД от 0 до 10 мм рт.ст., но не при более высоких значениях ЦВД, что свидетельствует о негативном влиянии инфузионной терапии для достижения целевых показателей ЦВД, когда это не было необходимо.

### **Вопрос 7. Насколько надежно измерение ЦВД? Не так ли много технических проблем?**

Надежность измерения ЦВД была поставлена под сомнение, причем ошибки были связаны, как с позиционированием нулевого уровня, так и с ошибками в интерпретации полученных данных. Хотя эти потенциальные ошибки следует признать явным ограничением, они не должны быть причиной прекращения измерения ЦВД, и, что более важно, адекватная подготовка должна уменьшать риски возникновения таких ошибок.

### **Вопрос 8. Является ли измерение конечного диастолического объема предпочтительным (более физиологическим), так как внутрижелудочковые объемы лучше отражают преднагрузку, чем давление?**

Действительно, измерение конечного диастолического объема (КДО) путем



транспульсальной термодилуции или эхокардиографии отражает преднагрузку лучше, чем внутрисосудистое давление, включая ЦВД. У здоровых добровольцев изменения ударного объема (УО) при инфузионной терапии лучше коррелировалось с изменением сердечных объемов, чем с ЦВД. Следует отметить, что измерение объемов лучше предсказывают реакцию на инфузионную терапию у респондеров, тогда как давление указывает на то, что пациент достиг пределов наполнения. Кроме того, образование отеков зависит от внутрисосудистого давления, а не от объемов.

Фактически, этот вопрос на самом деле немного «*passé*» («ушел в прошлое»), поскольку нет никаких доказательств того, что объемные измерения лучше, чем измерение давления в контроле за инфузионной терапией у критически больных пациентов. Единственным исключением является, вероятно, абдоминальный компартмент синдром, при котором ЦВД заметно увеличивается из-за увеличения внутригрудного давления, тогда как объем сердца значительно снижается.

**Вопрос 9. Являются ли изменения динамических показателей лучшим средством в контроле за инфузионной терапией?**

Изменения динамических показателей при инфузионной терапии, таких как вариации пульсового давления (PPV) или изменения УО

(SVV), или изменения сердечного выброса при поднятии нижних конечностей, отражают, что сердце находится в восходящей части кривой Франка-Старлинга. Учитывая превосходные прогностические способности этих тестов для обнаружения респондеров, они теперь включены в последние рекомендации по инфузионной терапии. К сожалению, PPV или SVV могут быть надежно использованы только у небольшого числа пациентов, которые находятся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), седатированы и без аритмий. Тест с поднятием нижних конечностей имеет меньше ограничений, но его не так просто выполнить, как может показаться на первый взгляд, и требует тщательного мониторинга УО.

Хотя эти тесты могут предсказать увеличение сердечного выброса после инфузионной терапии, они не предоставляют информацию о рисках, связанных с инфузией. Действительно, высокий уровень ЦВД, независимо от его причины, отражает высокий риск инфузионной терапии, с высокой вероятностью дальнейшего увеличения капиллярной утечки и обратного давления на внегрудные органы.

**Вопрос 10. Должны ли мы пытаться снизить ЦВД в некоторых ситуациях?**

Поскольку повышенные уровни ЦВД могут быть связаны с дисфункцией органов, следует пытаться поддерживать ЦВД как можно ниже. Этот подход использовался у пациентов с ОРДС, что привело к меньшему

количеству дней ИВЛ. Важно отметить, что этот подход применялся только после стабилизации гемодинамических показателей, после разрешения шока. Соответственно, может быть разумным попытаться уменьшить ЦВД в последних двух фазах инфузионной терапии: стабилизации и де-эскалации, пока сохраняется перфузия тканей.

### Выводы

Уровень ЦВД предоставляет важную информацию о кардициркуляторном статусе

пациента и не должен быть исключен из практики. Использование ЦВД в контроле за инфузионной терапией имеет множество ограничений, но мы считаем, что разумнее понять и учитывать эти ограничения, а не полностью отказываться от использования контроля ЦВД.

De Backer D, Vincent J-L. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Critical Care*. 2018; 22: 43

### Комментарий эксперта



**Бабаянц Андрей Валерьевич** - к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации №1 ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии НИИ Клинической хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Динамическая оценка ЦВД это разновидность мониторинга гемодинамики (пусть и примитивного). Особенно при отсутствии современного оборудования, этот вид мониторинга в совокупности с другими клиническими и анамнестическими данными, позволяет практическому врачу сделать выводы об эффективности проводимой инфузионной терапии, либо об изменении сократительной способности миокарда на ее фоне, а также еще о целом ряде показателей, включая внутригрудное, внутрибрюшное давление и т.д.

Недавно опубликованная статья De Backer D, Vincent J-L. в журнале *Critical Care* (*Critical Care*. 2018; 22: 43) вызвала немалый интерес у нашего профессионального сообщества. И это не удивительно, поскольку дискуссия об информативности и целесообразности мониторинга ЦВД ведется уже много лет. В этой обзорной статье авторы постарались максимально объективно взвесить все pro et contra и в итоге сделали, возможно для многих коллег, достаточно неожиданный вывод, который вкратце можно сформулировать так: рано полностью отказываться от мониторинга ЦВД. А, если к такому выводу пришли известные в нашей профессии европейские специалисты, работающие в хорошо оснащенных клиниках, то может быть и нам с вами есть смысл задуматься?

## Выписка из приказа министерства здравоохранения Российской Федерации №203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев качества медицинской помощи» - критерии качества оказания медицинской помощи по профилю «Анестезиология-реаниматология» в акушерстве-гинекологии



*Уважаемые коллеги! Нормативно-правовые основы оказания помощи пациентам - актуальная тема всех времен и медицинских сообществ. Реформирование системы здравоохранения в России привело к появлению дефиниций «медицинская услуга», «качество оказания медицинской помощи» и актуализировало вопросы ответственности медицинских работников. Непрерывно идет формирование и обновление документов, регламентирующих различные аспекты реализации медицинских услуг, которые, тем не менее, далеки от оптимального формата.*

*Весьма неприятный для профессионального сообщества тренд последних лет (месяцев) - пристальное внимание надзорных органов к работе медицинских организаций и, по сути, провозглашенная кампания преследования медработников за любые дефекты.*

*В этих условиях появление и применение положений приказа минздрава РФ №203н от 10.05.2017г. имеет особое значение. По сути, впервые сформулированы чек-листы контроля качества оказания медицинской помощи при различной нозологии с однозначными ответами, которые одновременно закреплены юридически безупречным нормативным документом. Не вызывает сомнений скупрулезное и эффективное применение положений данного приказа надзорными органами.*

*Анализ положений листов критериев качества оставляет немало вопросов и недоумений: не все пункты имеют смысл, ряд позиций весьма спорны. Однако, как говорили древние римляне «Dura lex, sed lex». Использование положений приказа способно, в зависимости от обстоятельств, как защитить врача от необоснованных претензий, так и не оставить ему шансов избежать наказания. Практикующему специалисту крайне важно знать и придерживаться позиций этого документа.*

*В помощь врачу анестезиологу-реаниматологу для работы в акушерстве-гинекологии приводится соответствующий фрагмент приказа.*

Член президиума Ассоциации ААР **Шаповалов Константин Геннадьевич** — д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Председатель Совета НКО «Забайкальское общество анестезиологов-реаниматологов» (Чита)



### 3.15. Критерии качества при беременности, родах и послеродовом периоде

3.15.2. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при акушерских кровотечениях в родах и в послеродовом периоде (коды по МКБ - 10: O67; O72)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Вызван второй врач-акушер-гинеколог или вторая акушерка не позднее 10 минут от момента установления диагноза	Да/Нет
2.	Вызван врач-анестезиолог-реаниматолог не позднее 10 минут от момента установления диагноза	Да/Нет
3.	Выполнено ингаляционное введение кислорода не позднее 10 минут от момента установления диагноза	Да/Нет
4.	Выполнено введение утеротонических лекарственных препаратов не позднее 10 минут от момента установления диагноза (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
5.	Выполнено введение двух внутривенных катетеров не позднее 10 минут от момента установления диагноза	Да/Нет
6.	Выполнено мониторирование жизненно важных функций (артериального давления, пульса, дыхания, уровня насыщения кислорода в крови, диуреза) не позднее 10 минут от момента установления диагноза	Да/Нет
7.	Выполнена катетеризация мочевого пузыря не позднее 10 минут от момента установления диагноза	Да/Нет
8.	Выполнен наружно-внутренний массаж и компрессия матки не позднее 10 минут от момента установления диагноза	Да/Нет
9.	Выполнено удаление остатков плацентарной ткани и сгустков не позднее 10 минут от момента установления диагноза (при наличии остатков плацентарной ткани и сгустков)	Да/Нет
10.	Выполнено зашивание разрывов мягких родовых путей не позднее 10 минут от момента установления диагноза (при наличии разрывов мягких родовых путей)	Да/Нет
11.	Выполнена тромбоэластограмма	Да/Нет
12.	Выполнена коррекция нарушений в системе гемостаза (при наличии нарушений в системе гемостаза)	Да/Нет
13.	Проведена инфузионно-трансфузионная терапия	Да/Нет
14.	Выполнено хирургическое вмешательство не позднее 20 минут от момента установления диагноза при массивной кровопотере, превышающей 30% объема циркулирующей крови (при неэффективности консервативного лечения)	Да/Нет
15.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый	Да/Нет
16.	Выполнено определение основных групп крови и резус-принадлежности	Да/Нет

3.15.8. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при аборте (самопроизвольном, искусственном, ином), внематочной или молярной беременности, осложнившейся длительным и чрезмерным кровотечением (коды по МКБ-10: O03.1; O03.6; O04.1; O04.6; O05.1; O05.6; O06.1; O06.6; O07.1; O07.6; O08.1)

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен осмотр врачом-акушером-гинекологом и/или врачом-анестезиологом-реаниматологом не позднее 10 минут от момента поступления в стационар или установления диагноза	Да/Нет
2.	Выполнено ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	Да/Нет
3.	Выполнено исследование уровня хорионического гонадотропина человека (бета-субъединица) в крови	Да/Нет
4.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый	Да/Нет
5.	Выполнено определение основных групп крови (A, B, 0) и определение резус-принадлежности	Да/Нет
6.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) и/или тромбоэластограмма	Да/Нет
7.	Выполнено ингаляционное введение кислорода не позднее 10 минут от момента установления диагноза (при сатурации менее 92%)	Да/Нет
8.	Выполнено введение внутривенного катетера не позднее 10 минут от момента установления диагноза	Да/Нет
9.	Выполнено введение лекарственных препаратов группы окситоцина и его аналогов и/или группы утеротонизирующие не позднее 10 минут от момента установления диагноза (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
10.	Проведена инфузионно-трансфузионная терапия (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
11.	Выполнена коррекция нарушений в системе гемостаза (при наличии нарушений в системе гемостаза)	Да/Нет
12.	Выполнена катетеризация мочевого пузыря не позднее 30 минут от момента установления диагноза	Да/Нет
13.	Выполнено мониторирование жизненно важных функций (артериального давления, пульса, дыхания, уровня насыщения кислорода в крови, диуреза) не позднее 10 мин от момента установления диагноза	Да/Нет
14.	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами за 30 минут до хирургического вмешательства (при хирургическом вмешательстве и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
15.	Выполнено морфологическое (гистологическое) исследование препарата иссеченной ткани (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
16.	Выполнено введение иммуноглобулина человека антирезус Rho(D) резус-отрицательным родильницам не позднее 48 часов от момента хирургического вмешательства или появления кровяных выделений (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
17.	Отсутствие тромбоэмболических осложнений в период госпитализации	Да/Нет
18.	Отсутствие гнойно-септических осложнений в период госпитализации	Да/Нет

3.15.10. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при предлежании плаценты с кровотечением, преждевременной отслойке плаценты, дородовом кровотечении (коды по МКБ-10: O44.1; O45; O46)

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен осмотр врачом-акушером-гинекологом и/или врачом-анестезиологом-реаниматологом не позднее 10 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
2.	Выполнено введение внутривенного катетера не позднее 10 минут от момента установления диагноза	Да/Нет
3.	Выполнено ингаляционное введение кислорода (при сатурации менее 92%)	Да/Нет
4.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый	Да/Нет
5.	Выполнено определение основных групп крови (A, B, 0) и определение резус-принадлежности	Да/Нет
6.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) и/или тромбоэластограмма	Да/Нет
7.	Выполнена кардиотокография плода не позднее 30 минут от момента поступления (при удовлетворительном состоянии)	Да/Нет
8.	Выполнено мониторирование жизненно важных функций (артериального давления, пульса, дыхания, уровня насыщения кислорода в крови, диуреза)	Да/Нет
9.	Проведена инфузионно-трансфузионная терапия (при кровопотере более 500 мл и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
10.	Выполнена коррекция нарушений в системе гемостаза (при наличии нарушений в системе гемостаза)	Да/Нет
11.	Отсутствие тромбоэмболических осложнений в период госпитализации	Да/Нет
12.	Отсутствие гнойно-септических осложнений в период госпитализации	Да/Нет

## 3.15.12. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при оперативном родоразрешении путем кесарева сечения (коды по МКБ-10: O82; O84.2)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена аускультация плода с помощью стетоскопа и/или кардиотокография плода (не позднее 30 минут до хирургического вмешательства)	Да/Нет
2.	Выполнена установка внутривенного катетера роженице	Да/Нет
3.	Выполнена постановка мочевого катетера роженице	Да/Нет
4.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый роженице	Да/Нет
5.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) и/или тромбоэластограмма (при плановом хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
6.	Выполнено определение основных групп крови (А, В, 0) и определение резус-принадлежности роженице	Да/Нет
7.	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами за 30 минут до оперативного родоразрешения (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
8.	Проведена инфузионно-трансфузионная терапия (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
9.	Выполнено пережатие пуповины новорожденного не ранее 30 секунд и не позднее 1 минуты от момента рождения	Да/Нет
10.	Выполнено введение лекарственных препаратов группы окситоцин и его аналогов роженице внутривенно медленно не позднее 1 минуты от момента извлечения плода (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
11.	Выполнена оценка состояния новорожденного (спонтанное дыхание, сердечные сокращения, цвет кожных покровов) в конце первой минуты от момента рождения	Да/Нет
12.	Выполнено исследование плаценты послеродовое	Да/Нет
13.	Выполнено введение иммуноглобулина человека антирезус Rho(D) резус-отрицательным родильницам не позднее 72 часов от момента родоразрешения (при рождении резус-положительного ребенка и при отсутствии резус-антител в крови и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
14.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый родильницы не позднее 72 часов от момента оперативного родоразрешения	Да/Нет
15.	Выполнено бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам (при субфебрильной температуре тела в течение 72 часов от момента оперативного родоразрешения)	Да/Нет
16.	Температура тела не выше 37,2 °С на момент выписки из стационара	Да/Нет
17.	Отсутствие тромбоэмболических осложнений в период госпитализации	Да/Нет
18.	Отсутствие гнойно-септических осложнений в период госпитализации	Да/Нет

3.15.14. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при отеках, протеинурии и гипертензивных расстройствах во время беременности, родов и в послеродовом периоде, преэклампсии, эклампсии (коды по МКБ-10: O10 - O16)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен осмотр врачом-акушером-гинекологом и/или врачом-анестезиологом-реаниматологом не позднее 20 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
2.	Проведена терапия антигипертензивными лекарственными препаратами не позднее 30 минут от момента поступления в стационар (при тяжелой преэклампсии и эклампсии и при артериальном давлении более 140/90 мм. рт. ст. и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
3.	Выполнено введение Магния сульфата внутривенно медленно не позднее 30 минут от момента поступления (при тяжелой преэклампсии и эклампсии и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
4.	Выполнено ультразвуковое исследование плода не позднее 1 часа от момента поступления в стационар (при удовлетворительном состоянии)	Да/Нет
5.	Выполнена кардиотокография плода не позднее 1 часа от момента поступления в стационар (при сроке беременности более 32 недель (при удовлетворительном состоянии))	Да/Нет
6.	Выполнена оценка степени нарушения сознания по шкале Глазко не позднее 30 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
7.	Выполнена искусственная вентиляция легких (при оценке по шкале Глазго ниже 8 баллов и/или серии судорожных приступов)	Да/Нет
8.	Выполнено мониторирование жизненно важных функций (артериальное давление, пульса, дыхания, уровня насыщения кислорода в крови, диуреза) (при тяжелой преэклампсии и эклампсии)	Да/Нет
9.	Выполнен анализ мочи общий	Да/Нет
10.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый	Да/Нет
11.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, аспартат-трансаминаза, аланин-трансаминаза, креатинин, мочевая кислота, лактатдегидрогеназа, натрий, калий)	Да/Нет
12.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) и/или тромбоэластограмма	Да/Нет
13.	Выполнено определение белка в суточной моче	Да/Нет
14.	Проведена антигипертензивная терапия антиадренергическими лекарственными препаратами центрального действия и/или селективным блокатором кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды и/или бета-адреноблокаторами (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
15.	Проведена антенатальная терапия лекарственными препаратами группы системные глюкокортикостероиды (при сроке гестации менее 34 недель и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
16.	Выполнено родоразрешение при нарастании тяжести преэклампсии	Да/Нет
17.	Отсутствие тромбоэмболических осложнений в период госпитализации	Да/Нет
18.	Отсутствие гнойно-септических осложнений в период госпитализации	Да/Нет

## 3.15.15. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при послеродовом сепсисе (код по МКБ-10: O85)

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, развернутый не позднее 1 часа от момента поступления в стационар	Да/Нет
2.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин, калий, натрий) не позднее 1 часа от момента поступления в стационар	Да/Нет
3.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) не позднее 1 часа от момента поступления в стационар	Да/Нет
4.	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка и/или прокальцитонина в крови	Да/Нет
5.	Выполнен анализ мочи общий	Да/Нет
6.	Выполнено бактериологическое исследование отделяемого из полости матки с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам	Да/Нет
7.	Выполнено бактериологическое исследование крови на стерильность с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам	Да/Нет
8.	Выполнено исследование кислотно-основного состояния крови (рН, РаСО <sub>2</sub> , РаО <sub>2</sub> , ВЕ, SB, BB, SO <sub>2</sub> , HbO)	Да/Нет
9.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное и/или магнитно-резонансная томография брюшной полости и органов малого таза	Да/Нет
10.	Выполнено электрокардиографическое исследование	Да/Нет
11.	Выполнено мониторирование жизненно важных функций (артериального давления, пульса, дыхания, уровня насыщения кислорода в крови, диуреза)	Да/Нет
12.	Проведена терапия антибактериальными лекарственными препаратами (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
13.	Проведена инфузионная терапия (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

## "Еще один шаг в профилактике TRALI-синдрома в акушерской практике"

Как можно в отдельном взятом регионе реализовать то, что не удаётся сделать во всей стране.

  
Министерство здравоохранения, семьи и социального благополучия Ульяновской области

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
УЛЬЯНОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА**  
ул. III Интернационала, д. 7, г. Ульяновск, 432063  
тел.: 8 (422) 32-32-46, факс: 8 (422) 32-58-62  
E-mail: regmed.uokb@yandex.ru  
ОКПО 01948865, ОГРН 1027301409123,  
ИНН 7306000043/КПП 732601001

**Президенту ассоциации  
акушерских анестезиологов,  
д.м.н., профессору Шифману Е.М.**

12 03 20 18 г. № 513

Уважаемый Ефим Муневич!

По итогам II съезда Ассоциации акушерских анестезиологов – реаниматологов и II Пленума Правления Ассоциации ААР направляем Вам сканы с упаковок компонентов крови с указанием пола донора.

В результате совместной работы ГУЗ УОСПК (Ульяновская Областная станция переливания крови) и перинатального центра ГУЗ УОКБ (Ульяновская Областная клиническая больница), в декабре 2017 г., в программное обеспечение внесены изменения, позволяющие указывать пол донора на упаковке компонентов крови.

В настоящее время это касается эритроцитсодержащих препаратов, т.к. свежемороженая плазма маркируется и выдается только после полугодовой карантинизации.

Приложение на 2 л. в 1 экз.

Главный врач ГУЗ УОКБ	Дегтярь П.С.
Зам. Главного врача по акушерской и гинекологической помощи	Галкина О.Н.
Зав. ОАР	Козлов А.В.





# Инсульт во время беременности: акушерские и нейрохирургические исходы

Поздравляем коллектив авторов с большой работой и результатами полученного исследования, которые должны помочь специалистам лучше понимать и вести беременных с этой тяжелой патологией.

Инсульт у беременных - самая сложная медико-социальная проблема современного мира. Риск инсульта во время беременности увеличивается в 3-13 раз, а материнская смертность - до 1,4 случая на 100 000 родов. Каковы трудности лечения и диагностики таких пациентов? Целью исследования было выявление возможности улучшения акушерских и неврологических результатов у беременных с инсультом.

Volume 2 • Issue 1 • 2018

Page 192 to 204



Research Article  
Gynaecology and Perinatology

## Stroke in Pregnant Patient: Obstetric and Neurosurgical Outcomes

KN Akhvediani<sup>1</sup>, VA Petrukhin<sup>1</sup>, LS Logutova<sup>2\*</sup>, AA Travkina<sup>1</sup>, A YU Lubnin<sup>3</sup>, AP Melnikov<sup>1</sup>, PN Vlasov<sup>3</sup>, TS Budykina<sup>1</sup>, E YU Upryamova<sup>1</sup>, TS Kovalenko<sup>1</sup>, MV Troitskaya<sup>1</sup>, AA Volynkin<sup>3</sup> and PA Petrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GBUZ MO «Moscow Scientific Research Regional Institute of Obstetrics and Gynecology» (Director - Professor, Honored Doctor of the Russian Federation V.A. Petrukhin)

<sup>2</sup>FSAI «National Scientific and Practical Center of Neurosurgery by academician N.N. Burdenko» MZ RF (Director - Academician of the Russian Academy of medical sciences A.A. Potapov)

<sup>3</sup>GBOU VPO Chair of Nervous Diseases of the Medical Faculty MGSU (Head of the department - professor, Honored Doctor of the Russian Federation Honored Scientist of the Russian Federation I.D. Stulin)

\*Corresponding Author: Lidia logutova, GBUZ MO «Moscow Scientific Research Regional Institute of Obstetrics and Gynecology» (Director - Professor, Honored Doctor of the Russian Federation V.A. Petrukhin).

Received: December 19, 2017; Published: February 20, 2018

### Abstract

The aim of the study is to improve the obstetric and neurological outcomes in pregnant patients with stroke.

### Objective of the study

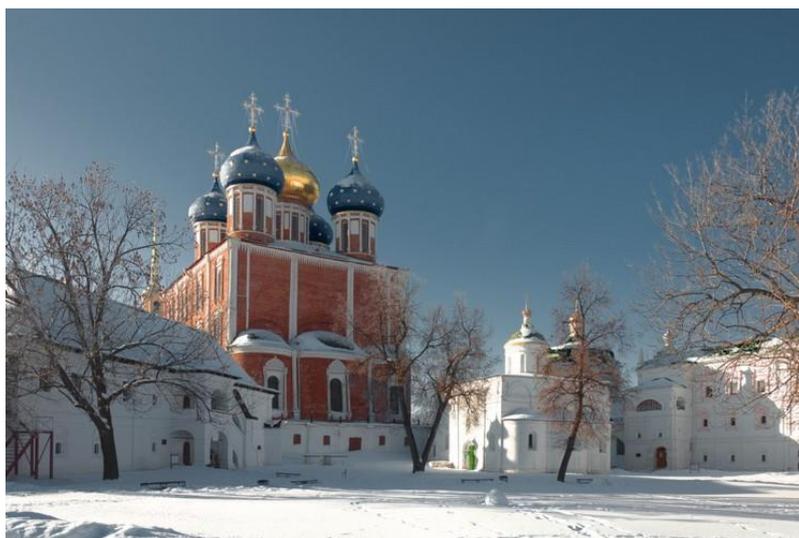
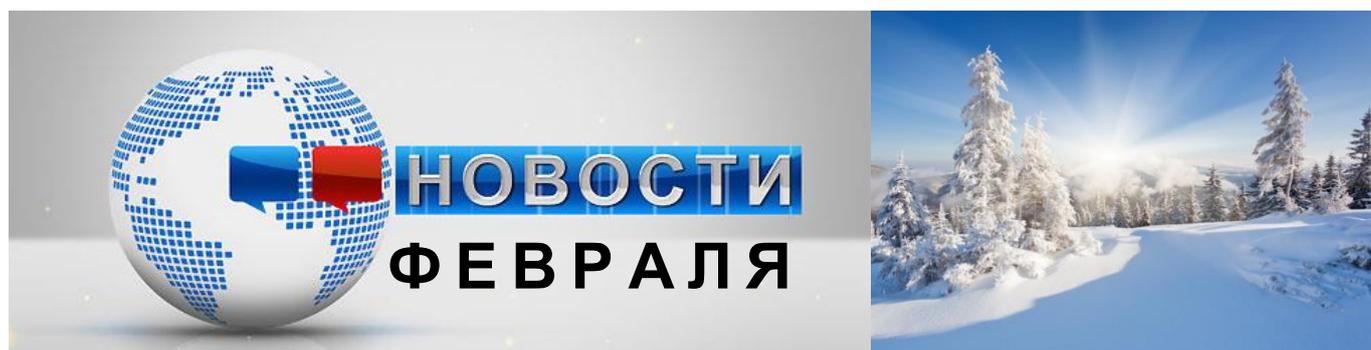
1. To perform correct neurological diagnosis and estimate the possibilities of the pregnant patient with stroke to prolong pregnancy, endure corresponding adequate Anaesthesia during vaginal natural or operative delivery or cesarean section.
2. To minimize obstetric and extra genital complications in pregnant women with stroke during the course of pregnancy, to stabilize neurologic status with spasmolytic, hormonal, neurologic, anticoagulation preparations and vitamins.
3. To make delivery maximally natural without aggravation of the neurologic status with gradient of preference: natural vaginal delivery - the best, vaginal operative delivery, cesarean section - emergency way.
4. To avoid in the puerperium neurologic, obstetric and neonatal complications in patients with stroke by careful inspection and rational treatment.

**Material and Methods:** The results of pregnancy and delivery of 140 women with stroke were presented; 98 before and 42 during the current pregnancy. The etiology of the cerebral catastrophe included 82 ischemic strokes and 58 hemorrhagic strokes. All patients were consulted by neurologist, neurosurgeons, radiologists, cardiologist, and obstetricians. Routine laboratory analyses clinical biochemistry, thrombophilia screening, coagulation tests and instrumental methods such as ultrasound investigation of the pregnant uterus, magnetic resonance tomography, ultrasound duplex investigation of extra- and intracranial vessels, ophthalmoscopy, cardiotocography have been fulfilled. If indications had place angiography and spiral computer tomography echo-encephalography were accomplished.

**Results:** There were most term deliveries in pregnant women with stroke: 67 patients (47, 9%) had cesarean section and 73 patients (52.1%) had vaginal delivery including 24 patients (more than 1/3) with operative vaginal delivery (vacuum extraction, forceps). 142 live babies were born and 135 (95.1%) of them have been discharged home in satisfactory state and 7 babies (4.9%) were transferred to the department of the pathology of newborns predominantly due to prematurity and infection. There were no maternal and perinatal mortality.

**Citation:** KN Akhvediani, et al. "Stroke in Pregnant Patient: Obstetric and Neurosurgical Outcomes". *Gynaecology and Perinatology* 2.1 (2018): 192-204.

С полной версией статьи вы можете ознакомиться на [сайте журнала](#).



Рязань — первый в этом году город, куда приехала команда Ассоциации ААР. 1 — 2 февраля 2018 года в конференц-зале Областной клинической больницы стартовал 84-й Всероссийский образовательный форум «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии». Главная цель мероприятия — повысить образованность врачей в области критических состояний в акушерской практике.

Открыл мероприятие и.о. заместителя

Министра здравоохранения, начальник отдела организации акушерско-гинекологической помощи МЗ РО, Сергей Борисович Спивак. поприветствовав участников и гостей Форума, Сергей Борисович поблагодарил администрацию Областной клинической больницы за предоставленную площадку для проведения Форума. Слова приветствия прозвучали и от главного врача Областной клинической больницы, Дмитрия Анатольевича Хубезова. Дмитрий Анатольевич, в свою очередь поблагодарил команду Ассоциации за приезд и пожелал собравшимся коллегам удачной работы и успехов в Форуме. Завершил вступительную часть Президент Ассоциации ААР. Ефим Муневич выразил слова благодарности Рязанским коллегам за столь теплый прием, и в знак признания, торжественно вручил благодарственные письма и сборник Клинических рекомендаций, протоколов лечения, изданный под эгидой Министерства здравоохранения РФ, Сергею Борисовичу Спиваку, Дмитрию Анатольевичу Хубезову и Андрею Ивановичу Маркову.

## «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»

Первый совместный конгресс акушерской анестезиологии (ОАА-ОАИА),  
посвященный памяти Джеральдины О'Салливан



III Съезд Ассоциации акушерских  
анестезиологов-реаниматологов



**Палитра Петербургской осени заиграет новыми красками!**

## 2-е ИЗВЕЩЕНИЕ

### Уважаемые участники международного конгресса в Санкт-Петербурге!

С гордостью сообщаем Вам, что совместный конгресс Британской и Российской Ассоциаций акушерских анестезиологов расширяет свои границы.

Кроме лекторов из Великобритании и России, вы услышите докладчиков из Бельгии, Израиля, США и Польши!

В тесном сотрудничестве с нашими британскими коллегами мы составили для вас научную программу, охватывающую основные направления акушерской анестезиологии. Совместные чтения – это уникальный шанс узнать о современных тенденциях развития анестезии и интенсивной терапии в акушерстве от ведущих мировых специалистов.

Место проведения: 196240, г. Санкт Петербург,  
Площадь Победы д.1, Парк Инн Пулковская

**5-7 сентября 2018**

Больше информации на нашем сайте:  
[www.arfpoint.com](http://www.arfpoint.com)

<b>День 1. 5 Сентября</b>		
<b>Время</b>	<b>Тема заседания</b>	<b>Докладчик</b>
СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 1	<b>АНАЛЬГЕЗИЯ В РОДАХ</b>	
	Анальгезия в родах – регионарные методы обезболивания	Dr. Roshan Fernando (GB)
	Медикаментозные методы обезболивания родов	Докладчик уточняется
	Постпункционная головная боль Вопросы/дискуссия	Dr. Alexander Ioscovich (ISR)
СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 2	<b>АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ 1</b>	
	Анестезия при экстренном родоразрешении	Dr. Roshan Fernando (GB)
	Комбинированная спинально-эпидуральная/ спинальная анестезия при плановой операции кесарево сечение	Dr. Marcel Vercauteren (B)
	Определение степени срочности операции кесарево сечение	Dr. Nuala Lucas (GB)
	Лечение артериальной гипотонии, обусловленной спинальной анестезией – рекомендации международного консенсуса	Dr. Roshan Fernando (GB)
	Ультразвуковое исследование желудка для анестезиолога Вопросы/дискуссия ОБЕД	Bulat Tuyakov (PL)
СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 3	<b>АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ 2</b>	
	Общая анестезия для операции кесарево сечение: вперед к новым методикам	Dr. Marc Van de Velde (B)
	Анальгезия после операции кесарево сечение	Докладчик уточняется
	Когнитивная дисфункция у пациенток после операции кесарево сечение 10 главных публикаций за истекшие 5 лет, которые изменили мою работу Обсуждение/дискуссия	Dr. Alexey Ovezov (RUS) Dr. Marc Van de Velde (B)
СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 4	<b>ВОПРОСЫ ОСНАЩЕНИЯ В АКУШЕРСКОЙ АНЕСТЕЗИИ</b>	
	Трудные дыхательные пути	Alexandr Ronenson (RUS)
	Ультразвук и регионарная анестезия для акушерского анестезиолога Вопросы/дискуссия	Bulat Tuyakov (PL)
<b>День 2. 6 Сентября</b>		
СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 5	<b>АКУШЕРСКОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ</b>	
	Послеродовое кровотечение – акушерская тактика	Dr. Sergey Barinov (RUS)
	Послеродовое кровотечение – анестезиологическая тактика	Dr. Alexander Ioscovich (ISR)
	Факторы свертывания при массивном акушерском кровотечении	Andrey Matkovski (RUS)
	Окситоцин и другие утеротоники при операции кесарево сечение: оптимизация применения препаратов Вопросы/дискуссия	Dr. Lawrence Tsen (USA)
СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 6	<b>КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТВЕ 1</b>	
	Хирургическая тактика у пациенток с патологической плацентацией	Andrey Zhilin (RUS)
	Презклампсия и HELLP-синдром	Dr. Robin Russell (GB)
	Тромботическая микроангиопатия в патогенезе осложнений презклампсии, эклампсии и HELLP-синдрома Вопросы/дискуссия	Dr. Efim Shifman (RUS)
СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 7	<b>КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТВЕ 2</b>	
	Проблемы ожирения в акушерской/анестезиологической практике	Dmitriy Marshalov (RUS)
	Акушерский сепсис	Dr. Alexandr Kulikov (RUS)
	Заболевания сердца во время беременности Амилаза слюны как предиктор осложнений у рожениц и родильниц Вопросы/дискуссия	Докладчик уточняется Evgeniy Degtyarev (RUS)
СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 8	<b>КОМАНДНАЯ РАБОТА АКУШЕРСКОГО СТАЦИОНАРА</b>	
	Оптимизация работы междисциплинарной бригады	Dr. Lawrence Tsen (USA)
	Снижение материнской смертности – уроки от международных баз данных Вопросы/дискуссия	Dr. Nuala Lucas (GB)
<b>День 3. 7 Сентября</b>		
СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 9	<b>КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТВЕ 3</b>	
	Неврологические осложнения в послеродовом периоде	Dr. Marcel Vercauteren (B)
	Сердечно-сосудистая катастрофа у беременных, рожениц и родильниц	Докладчик уточняется
	Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) в акушерской практике Вопросы/дискуссия	Alla Drobinskaya (RUS)
СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 10	<b>АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ В АКУШЕРСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ</b>	
	Послеродовая депрессия: есть ли связь с анестезией и анальгезией?	Oxana Ryazanova (RUS)
	Как нам предотвратить жалобы и судебные разбирательства?	Dr. Felicity Plaat (GB)
	Панельная дискуссия Вопросы/дискуссия	

Вся программа Съезда (Конгресса) на сайте [AAAP](http://www.aanp.org)

**Этой осенью в Санкт-Петербурге пройдет III Съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов.** Впервые мероприятие приобретает статус международного конгресса. По традиции, его программа будет весьма насыщенной и разнообразной. Важно, что на площадках Конгресса ведется международный диалог, устанавливаются контакты по линии медицинских учреждений между учеными и практикующими врачами, предметно и профессионально обсуждаются актуальные проблемы и вызовы, пути преодоления общих угроз, а значит, укрепляется взаимное доверие. Особый интерес среди специалистов вызовет секция: «**Анестезия при операции кесарево сечение**».

Предлагаем вам начать знакомиться с лекторским составом мероприятия.

### **Рошан Фернандо MB BCh, FRCA**



Старший консультант по акушерской анестезиологии в женском госпитале Хамад в г. Доха (Катар) и почетный старший лектор факультета анестезиологии университетского колледжа Лондона (NHS Foundation Trust).

Доктор Фернандо прошел обучение в университетском колледже Уэльской медицинской школы в г. Кардиф в Южном Уэльсе (Великобритания). После чего продолжил углубленно изучать анестезиологию в лондонском районе Хаммерсмит в больнице имени королевы Шарлотты в Лондоне. Став в 1994 году консультантом-анестезиологом, первоначально работал в Королевской свободной больнице в Лондоне и в 2008 году перешел в лондонскую университетскую больницу, где координировал главным образом клинические исследования в области акушерской анестезии до июня 2017 года. В течение 6 лет Фернандо Рошан служил почетным казначеем в Ассоциации акушерских анестезиологов (ОАА), которая насчитывала 2500 членов. Возглавлял подкомитет по научным и образовательным совещаниям и занимал пост президента ОАА на 3-летний срок с мая 2014 года по май 2017 года. Он также работал в качестве члена подкомитета по акушерской анестезии Европейского общества анестезиологии (ESA), в течение 10 лет (до 2013г.) в качестве эксперта Королевского колледжа анестезиологов, а также 4-летний срок (2013г.-2016г.) в Совете Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии (AAGBI). Доктор Фернандо входит в редакционную коллегию двух журналов, включая Международный журнал акушерской анестезии. Выступает в качестве докладчика на образовательных конгрессах как в Великобритании, так и за рубежом. Является соредактором двух международных учебников акушерской анестезии, включая недавно опубликованный Оксфордский Учебник акушерской анестезии. К настоящему моменту опубликовал несколько рецензируемых оригинальных научных работ. В настоящее время занимает ответственную должность в женском госпитале Хамад в Дохе (Катар), в котором ежегодно проходит более 16 000 родов, в том числе около 500 операций кесарево сечение в месяц. В настоящее время он руководит клиническими исследованиями в области акушерской анестезии в женском госпитале Хамад в г. Доха (Катар) и является ответственным за координацию деятельности в рамках программы обучения акушерской анестезиологии.

#### **Темы лекций:**

*Альгезия в родах - регионарные методы обезболивания.*

*Анестезия при экстренном родоразрешении.*

*Лечение артериальной гипотонии, обусловленной спинальной анестезией – рекомендации международного консенсуса.*



## Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов



ARFPPOINT.RU

Рейс	Пункт назначения	Дата
84	Рязань	1-2 февраля
85	Сургут	2-3 марта
86	Уфа	15-16 марта
87	Смоленск	29-30 марта
88	Майкоп	5-6 апреля
89	Волгоград	20-21 апреля
90	Архангельск	29-30 мая
91	Иркутск	15-16 июня
92	Якутск	21-22 июня
93	Санкт-Петербург (Международный образовательный Конгресс АААР и ОАА памяти Джеральдины О'Салливан. III-й Съезд АААР)	5-7 сентября
94	Владивосток	21-22 сентября
95	Грозный	5-6 октября
96	Набережные Челны	18-19 октября
97	Симферополь	1-2 ноября
98	Кызыл	15-16 ноября
99	Ставрополь	23-24 ноября
100	Курск	6-7 декабря
101	Киров	14-15 декабря
102	Астрахань	20-21 декабря

2018