

О. Л. Барбараш, Е. В. Фанаскова, Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич  
**ЦЕЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ  
ГЕМОСТАЗА В КАРДИОХИРУРГИИ —  
ИЗМЕНЕНИЕ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ  
СТРАТЕГИИ?**

*ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово,  
Российская Федерация*

УДК 616.12-089:616-005.1-08

О. Л. Барбараш, Е. В. Фанаскова, Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич  
**ЦЕЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА В КАРДИО-  
ХИРУРГИИ — ИЗМЕНЕНИЕ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРАТЕ-  
ГИИ?**

**Целью** исследования стали обоснование изменения трансфузионной стратегии у пациентов с сохраненной базовой терапией дезагрегантами и оценка у этой группы эффективности, безопасности и клинико-экономической целесообразности цель-ориентированной коррекции гемостаза.

**Материалы и методы.** Изучалось изменение стратегии трансфузионной терапии во время кардиохирургических вмешательств при вариантах предоперационной антиагрегантной терапии пациентов и расширении диагностических тестов гемостаза. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации трансфузиологической службы учреждения и 1356 историй болезни пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию в условиях искусственного кровообращения. Помимо стандартных показателей коагулограммы, определялись значения агрегатограммы, теста генерации тромбина, пик концентрации (peak thrombin, нмоль/л) и время запаздывания (lag time, с), общая форма и отдельные показатели низкочастотной пьезоэластограммы.

**Результаты.** Установлено, что определение дополнительных параметров коагуляционного звена гемостаза позволяет значимо снизить общее количество и изменить структуру трансфузионного обеспечения. Показана безопасность сохранения полноценной антиагрегантной терапии в предоперационной подготовке к кардиохирургическому вмешательству при цель-ориентированной коррекции гемостаза в периоперационный период.

**Выводы.** Изменение стратегии трансфузионной коррекции, хотя и связано с увеличением первичных затрат, приводит к сокращению как числа реципиентов донорской крови, так и количества трансфузий одному реципиенту, что, в свою очередь, снижает риск развития трансфузий-ассоциированных осложнений и повышает суммарную фармакоэкономическую эффективность госпитального периода.

**Ключевые слова:** трансфузионное обеспечение, кардиохирургия, антиагрегантная терапия, донорский тромбоконцентрат, агрегатограмма, тест генерации тромбина.

UDC 616.12-089:616-005.1-08

O. L. Barbarash, E. V. Fanaskova, G. P. Plotnikov, D. L. Shukevich  
**GOAL-DIRECTED HEMOSTATIC THERAPY IN CARDIAC SURGERY —  
CHANGES IN TRANSFUSION STRATEGY?**

The aim of the study were changes in support of transfusion strategies justification in patients with preserved antiplatelet basic therapy, and efficacy evalua-

tion in this group of safety and clinical feasibility goal-oriented correction of hemostasis.

**Materials and methods.** We studied the change in strategy transfusion therapy during cardiac surgery in the preoperative antiplatelet therapy variants and extension of diagnostic tests of hemostasis. Was provided a retrospective analysis of transfusion service establishments medical documentation and 1356 histories of patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. In addition to standard coagulation tests were determined values of platelet aggregation test, thrombin generation test, the peak concentration (peak thrombin, nmol / L) and lagtime (sec), and the overall shape of the low-frequency pyzoelastography.

**Results.** It has been established that the definition of additional parameters of coagulation hemostasis allows significantly reduce the total amount and change the structure of transfusion support. Demonstrated the safety of complete antiplatelet therapy in the preoperative preparation for cardiac surgery at the goal-directed correction of hemostasis in the perioperative period.

**Conclusion.** Changes in the strategy of transfusion therapy during cardiac surgical procedures as well as hemostasis diagnostic tests have been studied and developed in different options of preoperative management of patients under antiplatelet therapy. The determination of additional coagulation parameters of hemostasis allows reducing the total number and changing the structure of transfusion requirements. Continuation of antiplatelet therapy in the preoperative period proved to be safe for goal-directed hemostatic therapy in the perioperative period.

**Key words:** transfusion therapy, cardiac surgery, antiplatelet therapy, donor platelet concentrate, platelet aggregation, thrombin generation test.

## Введение

Хирургические вмешательства с искусственным кровообращением (ИК) характеризуются высокой трансфузионной активностью. Совершенствование технологий ИК постепенно снижает потребность в переливании крови и ее компонентов, но из-за увеличения числа пациентов с неблагоприятным сочетанием факторов риска/тяжелой соматической патологии, требующих сохранения базовой антиагрегантной терапии в дооперационном периоде, ситуация в целом практически не меняется [1].

До 50–60 % кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде получают аллогенные компоненты крови, что составляет до 20 % всех запасов трансфузионных консервантных сред [2].

После коронарного шунтирования реоперации по поводу кровотечений требуются в 2–9 % случаев. Развитие кровотечений сопровождается значительным удорожанием стоимости лечения пациентов из-за увеличения времени пребывания в отделении интенсивной терапии числа гемотрансфузий, что ассоциировано с развитием респираторных осложнений и почечной дисфункции [3–5].

Общепринятый стандарт коррекции приобретенного дефицита факторов свертывания свежезамороженной плазмы (СЗП) не коррелирует с клиническим эффектом по остановке кровотечения, но обуславливает высокие объемы трансфузии, развитие острого повреждения легких и снижение инфекционной безопасности [6].

Европейским медицинским агентством сделаны выводы о возможности применения концентратов протромбинового комплекса (КПК) с целью коррекции дефицита гемостатических факторов [7]. Клинический парадокс заключается в сохране-

нии баланса риска развития ишемических событий при отмене антиагрегантов в предоперационном периоде с целью профилактики геморрагических осложнений [8] и повышением частоты кровотечений при продолжении антитромбоцитарной терапии [9]: риск, связанный с продолжением антитромбоцитарной терапии (увеличение объема кровопотери на 50 % при терапии аспирином — без увеличения частоты кровотечений и влияния на смертность — связан с повышением потребности в гемотрансфузиях в среднем на 30 %), конкурирует с риском, обусловленным прекращением приема антиагрегантов [10]. При этом, с таких позиций применение периоперационной «переходной» терапии гепаринами по-прежнему остается спорным.

**Цель исследования** — обоснование изменения трансфузионной стратегии у пациентов с сохраненной базовой терапией дезагрегантами и оценка у этой группы эффективности, безопасности и клинико-экономической целесообразности цель-ориентированной коррекции гемостаза.

### **Материалы и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации трансфузиологической службы учреждения и 1356 историй болезни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергнутых коронарному шунтированию в условиях ИК в клинике учреждения в 2012–2014 гг. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом учреждения при письменном информированном согласии пациентов. Учитывали количество и долю реципиентов компонентов донорской крови, структуру гемотрансфузий во время и после операции, а также потребность в аллогенных гемокомпонентах в расчете на одного реципиента. Оценивались клинические показатели: дренажные потери в постоперационном периоде (мл/кг); осложнения, потенциально связанные с трансфузиями (острое повреждение легких, почечная дисфункция), и количество рестернотомий по поводу кровотечений; их динамика при изменении стратегии предоперационной подготовки (сохранение базовой антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС) и коррекции гемостаза (введение жестких целевых показателей для проведения трансфузии СЗП, тромбоцитарного концентрата (ТК) и/или пофакторной терапии — КПК (Протромплекс 600, Baxter, Австрия).

Учитывалась прямая затратность гемостатической и трансфузионной терапии и коэффициент «затраты/эффективность» (Кeff). Переливание эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (неизменные показания при  $Hb < 90$  г/л и венозной десатурации  $\leq 60$  %) и СЗП учитывали в литрах и в дозах. Переливание ТК учитывали в «дозах тромбоцитов для взрослого» (ДТВ содержит не менее 3 млрд тромбоцитов).

Помимо стандартных показателей коагулограммы (количество тромбоцитов, МНО, протромбин по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время, концентрация фибриногена, АВС при гепаринизации для ИК и протаминизации), определялись значения агрегатограммы (АГ) с индукторами (АДФ, адреналин, коллаген), теста генерации тромбина — ТГТ (TechnothrombinTGA, Австрия) — пик концентрации (peak thrombin, нмоль/л) и время запаздывания (lag time, с), общая форма и отдельные показатели низкочастотной пьезоэластограммы (ПЭГ, Меднорд, Россия) — интенсивность контактной фазы (ИКК, отн. ед.) и константа тромбиновой активности (КТА, отн. ед.).

С позиции трансфузионной стратегии сравнивались три периода — стандартной трансфузионной тактики (2012) на основании показателей коагулограммы, расширенной трансфузионной терапии с включением пофакторной при сохранении у пациентов антиагрегантов (2013) и цель-ориентированная коррекция гемостаза (далее — АЦКГ; 2014). Алгоритм последней заключался, в том числе, в трансфузии ТК по показателям АГ (с адреналином <40 %, с коллагеном <50 %), инфузии КПК — при значениях ТГТ peak thrombin <280 нмоль/л; lag time <5,5 с. По показателям ПЭГ при избыточных дренажных потерях определялась тактика — продолжение консервативной терапии или хирургический гемостаз (рис. 1).

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы “Statistica 6.0”, данные представлены в виде (Me : Q1; Q3), для сравнения связанных групп использовали критерий Вилкоксона.

### Результаты работы и их обсуждение

Увеличение числа пациентов с оказанием специализированной высокотехнологической медицинской помощи в учреждении сопровождалось ежегодным увеличением объема трансфузионной терапии. Так, в 2008 г. было перелито 688 л компонентов донорской крови, в 2012 г. объем увеличился до 1161,65 л (на 68 %). В структуре трансфузий стабильно преобладала СЗП — до 64 % в 2012 г. (табл. 1). В 2013 г. в связи с появлением больных ИБС с сохраненной предоперацией коронарного шунтирования антиагрегантной терапией резко возросла доля ТК — с 15,5 до 38,65 %, так как принятый в клинике протокол периоперационного сопровождения предполагал обязательную его трансфузию у этой категории пациентов. Внедренный в 2014 г. АЦКГ с использованием дополнительных коагуляционных тестов позволил не только существенно снизить потребность в ТК (27,2 %), но и в целом потребность в трансфузиях на 40,7 %, в первую очередь, за счет применения при гипокоагуляционных кровотечениях КПК и, соответственно, снижения потребности в СЗП (на 50,3 % в сравнении с 2013 г.).

Учитывая, что потребление плазмы уменьшилось больше, чем эритроцитов, отношение объемов эритроциты/плазма, перелитых в учреждении в 2013 г., составило 0,82, что чуть больше среднероссийского показателя — 0,7, но ниже, чем в многих других развитых странах: Великобритания — 6,8; Финляндия — 6,0; Дания — 5,8; Норвегия — 4,6, где приняты другие протоколы трансфузионного обеспечения кардиохирургических вмешательств.

При кардиохирургических вмешательствах основное количество реципиентов приходится на коррекцию врожденных пороков сердца — до 40,7 % (что в т. ч. связано с необходимостью заполнения контура ИК), менее 4 % — на хирургию сосудов. При этом до 2013 г. при коронарном шунтировании потребность в трансфузиях была больше, чем при хирургии приобретенных пороков — 36,4 и 16,7 % от всех реципиентов соответственно. В 2014 г. количество реципиентов при массивных кардиохирургических вмешательствах сопоставимо — 23,5 и 20,9 % ( $p=0,073$ ). Наиболее высокая трансфузиологическая активность стабильно сохраняется в операционном блоке — до 74,8 % от общего количества гемотрансфузионных сред перелито пациентам интраоперационно, 24,7 % — в послеоперационном периоде в отделении реанимации и менее 1 % в отделении кардиохирургии в послеоперационном периоде, что сопоставимо с зарубежными данными. Применение АЦКГ (см.

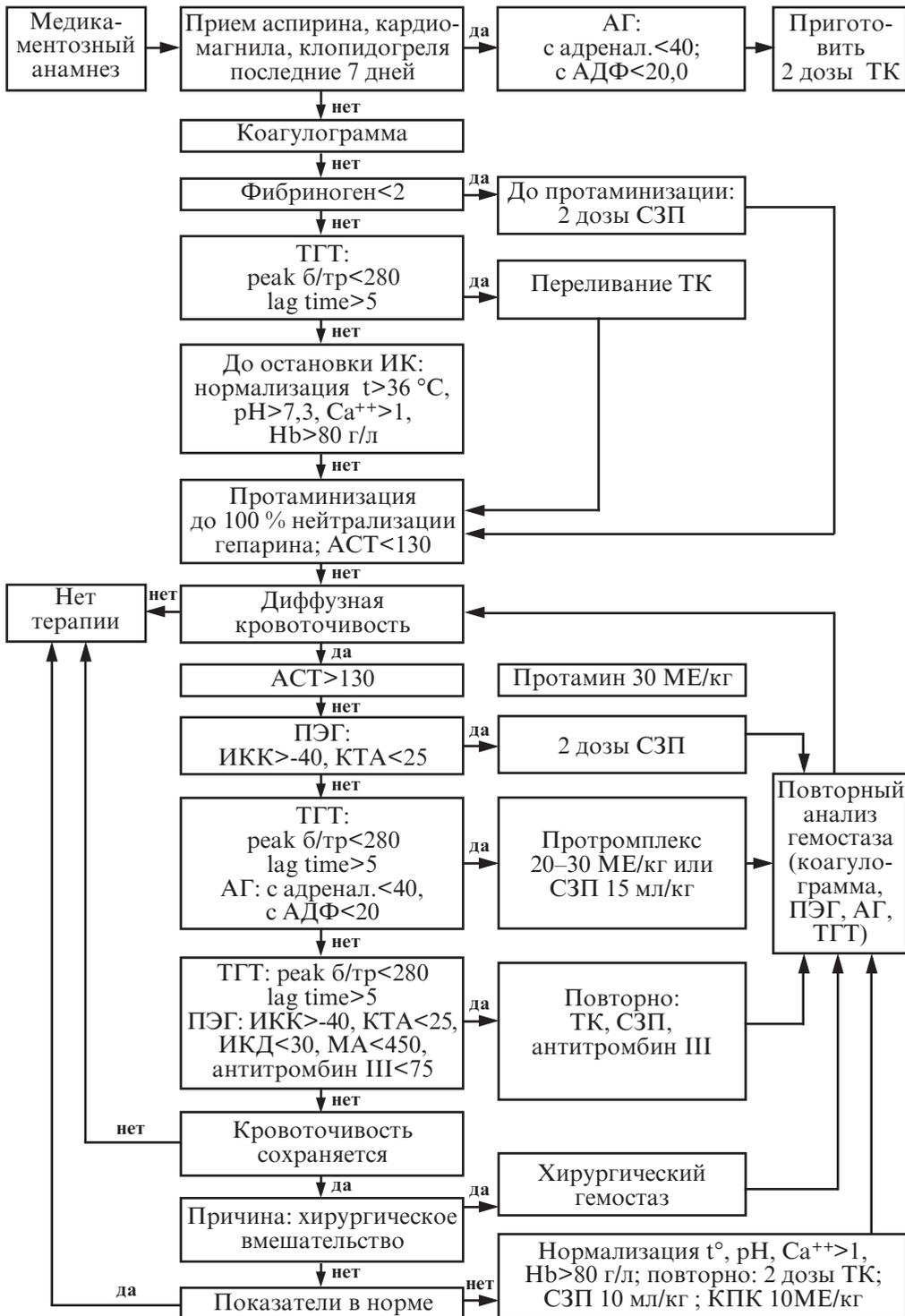


Рис. 1. Алгоритм цель-ориентированной коррекции гемостаза (интраоперационный период)

## Потребление донорской крови на этапах исследования, л

Показатель	2012	2013	2014
Потребление донорской крови	1161,65	1382,7	820,2*, **
Эритроцитсодержащие среды	483,85**	383,6	328,7**
Свежезамороженная плазма	735,5**	861,5	401,7*, **
Тромбоконцентрат, дозы	180*	449	223*

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  при сравнении абсолютных значений с 2012 г.; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении абсолютных значений с 2013 г.

рис. 1) снизило не только общее количество гемотрансфузий и реципиентов, но и число трансфузий одному реципиенту (табл. 2).

При анализе клинических результатов по историям болезней исключены случаи экстренных вмешательств; симультантных вмешательств на других артериальных бассейнах или клапанном аппарате; реоперации; пациенты с наличием известных коагулопатий. Средние дренажные потери по годам хотя и достоверно отличались, но эти различия не имели клинического значения (табл. 3).

Отмечено логичное отсутствие предоперационных инфарктов миокарда при сохранении базовой антиагрегантной терапии и снижение частоты гемодинамически значимых нарушений ритма (табл. 4). Число осложнений, связанных с кровотечениями из желудочно-кишечного тракта, также снизилось, что мы объясняем более рациональной гемостатической и гемотрансфузионной терапией в 2013–2014 гг. При

## Количество трансфузий и реципиентов на этапах исследования, п

Показатель	2012	2013	2014	p
Количество реципиентов	915	1015	627	<0,01
Количество гемотрансфузий	4566	4589	2474	0,0155
Количество гемотрансфузий / реципиентов	5	4,5	3,9	0,021

*Примечание.* p — при сравнении абсолютных значений 2014 с 2013 гг.

## Кровопотеря на этапах исследования, мл, M (min; max)

Показатель	2012	2013	2014
Интраоперационно	497,3 (315; 752)	503,5 (370; 785)	491,5 (323; 715)**
6 ч после операции	118,0 (102; 149)	164,3 (137; 199)*	156,1 (129; 212)*
12 ч после операции	157,2 (122; 201)	245,9 (181; 296)*	210,0 (165; 255)*, **
24 ч после операции	243,6 (210; 283)	322,7 (242; 415)*	302,9 (236; 405)*

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  при межгрупповом сравнении с 2012 г.; \*\* —  $p < 0,05$  при межгрупповом сравнении с 2013 г.

## Периоперационные осложнения на этапах исследования, n (%)

Показатель	2012, n=401	2013, n=483	2014, n=472
Предоперационный ОИМ	9 (2,2)	0	0
Послеоперационный ОИМ	0 (0)	3 (0,6)*	2 (0,4)*
Пароксизм ФП/ТП	58 (14,5)	35 (7,2)*	31 (6,6)*
Кровотечение из ЖКТ	3 (0,75)	2 (0,4)*	1 (0,2)*/**
ОПЛ	46 (11,5)	52 (10,8)	32 (6,8)*/**
ОПД	11 (2,7)	7 (1,4)*	4 (0,85)*/**
Ремедиастенотомии	31 (7,7)	28 (5,8)	17 (3,6)*/**
Летальный исход	5 (1,25)	4 (0,8)	4 (0,85)

*Примечание.* \* —  $p < 0,05$  при сравнении отношений с 2012 г.; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении отношений с 2013 г.; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ФП/ТП — фибрилляция и трепетание предсердий; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ОПЛ — острое повреждение легких; ОПД — острая почечная дисфункция.

применении АЦКГ отмечается почти двухкратное снижение трансфузий-ассоциированных острых повреждений легких и почечных дисфункций, потребовавших диализной терапии. Летальность сопоставима, и ее причины не связаны с кровотечениями или трансфузионной терапией. Более того, если в 2012–2013 гг. только 41,7 % ремедиастенотомий проводились для остановки хирургических кровотечений, а остальные выполнялись на фоне той или иной степени гипокоагуляции, то в 2014 г. количество повторных вмешательств значительно уменьшилось и они были связаны только с поиском хирургических источников кровотечения.

Фармакоэкономический анализ продемонстрировал резкое увеличение затрат на гемостатическую терапию в 2013 г. Если расходы на препараты крови значительно снизились (с 4,86 до 4,81 млн руб) за счет уменьшения потребности в трансфузии эритроцитов, то начало «бессистемного» (adoculis) применения КПК у пациентов с сохраненной базовой дезагрегантной терапией увеличило суммарную стоимость коррекции гемостаза с 5,72 до 9,19 млн руб на 1000 операций в год.

Также кратно увеличились затраты на дополнительное исследование гемостаза с 720 до 1240 тыс. руб на 1000 операций в год. В случае целенаправленной коррекции гемостаза в 2014 г., при сохранении увеличенных в сравнении с 2012 г. затрат на лабораторные исследования, стоимость трансфузионной терапии снизилась до 7,1 млн руб. В то же время при определении госпитального Keff (рассчитанный относительно количества пациентов без осложнений в периоперационный период) при большей затратности оптимальна стратегия цель-ориентированной коррекции гемостаза (табл. 5).

### Заключение

Применение цель-ориентированной коррекции гемостаза при кардиохирургических вмешательствах безопасно для пациентов как с позиции потенциальных геморрагических осложнений при сохраненной базовой предоперационной антиагрегантной терапии, так и возможного развития ишемических событий в период

## Стоимость, эффективность и Keff стратегии гемостатической терапии

Показатель	2012	2013	2014
Стоимость, млн руб.	0,014264	0,019026	0,015042
Эффективность, ед.	0,57	0,55	0,82
Keff, млн руб./ед.	0,025	0,0345	0,018

*Примечание.* Keff — коэффициент «затраты/эффективность»; стоимость — затраты на трансфузионную терапию и гемостаз на одного пациента, включенного в исследование; эффективность — обратное отношение количества пациентов без осложнений периоперационного периода.

ожидания вмешательства. Изменение стратегии трансфузионной коррекции, хотя и связано с увеличением первичных затрат, приводит к сокращению как числа реципиентов донорской крови, так и количества трансфузий одному реципиенту, что, в свою очередь, снижает риск развития трансфузий-ассоциированных осложнений и повышает суммарную фармакоэкономическую эффективность госпитального периода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Low-frequency piezoelectric thromboelastography vs platelet aggregation test, standard coagulation tests and thromboelastography* / O. Tarabrin, I. Tyutrin, S. Shcherbakov [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2015. – N 32 (53). – 8AP4–8.
2. *Anticoagulation, bleeding and blood transfusion practices in Australasian cardiac surgical practice* / D. J. Daly, P. S. Myles, J. A. Smith [et al.] // *Anaesth. Intensive Care*. – 2007. – Vol. 35. – P. 760–768.
3. *How to control the coagulation disorders?* / O. Tarabrin, S. Shcherbakov, D. Gavrychenko [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2013. – Vol. 30 (51). – P. 92.
4. *Despotis G. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery* / G. Despotis, C. Eby, D. M. Lublin // *Transfusion*. – 2008. – N 48. – P. 20–30.
5. *Rivaroxaban vs enoxaparin in patients with venous thromboembolism* / O. Tarabrin, I. Tyutrin, B. Todurov [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2015. – Vol. 32 (53). – 8AP4–9.
6. *Comparing of prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma to blood viscosity characteristics in patients with trauma-induced coagulopathy* / O. Tarabrin, I. Tyutrin, S. Shcherbakov [et al.] // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19 (1). – S 123.
7. *The frequency and cost of complications associated with coronary artery bypass grafting surgery: results from the United States Medicare program* / P. P. Brown, A. D. Kugelmass, D. J. Cohen [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 85 (6). – P. 1980–1986.
8. *Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study* / R. Demeyre, S. Gillardin, J. Arnout, P. F. Strengers // *Vox Sanguinis*. – 2010. – N 99. – P. 251–260.

9. European Medicines Agency. Core SPC for human prothrombin complex products [CPMP/BPWG/3735/02] [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003518.pdf](http://docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003518.pdf)

10. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with Representation from the American College of Physicians / C. L. Grines, R. O. Bonow, D. E. Casey [et al.] // *J Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 734–739.

## REFERENCES

1. Tarabrin O., Tyutrin I., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Tarabrin P. Low-frequency piezoelectric thromboelastography vs platelet aggregation test, standard coagulation tests and thromboelastography. *European Journal of Anaesthesiology* 2015, 32 (53): 8AP4-8.

2. Daly D.J., Myles P.S., Smith J.A. et al. Anticoagulation, bleeding and blood transfusion practices in Australasian cardiac surgical practice. *Anaesth. Intensive Care* 2007, 35: 760-768.

3. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. How to control the coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology* 2013, 30(51): 92.

4. Despotis G., Eby C., Lublin D.M. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 2008; 48: 20-30

5. Tarabrin O., Tyutrin I., Todurov B., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Mazurenko G. Rivaroxoban vs enoxaparin in patients with venous thromboembolism. *European Journal of Anaesthesiology* 2015, 32 (53): 8AP4-9.

6. Tarabrin O., Tyutrin I., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Mazurenko G., Ivanova V., Tarabrin P. Comparing of prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma to blood viscosity characteristics in patients with trauma-induced coagulopathy. *Critical Care* 2015, 19 (1): 123.

7. Brown P.P., Kugelmass A.D., Cohen D.J. et al. The frequency and cost of complications associated with coronary artery bypass grafting surgery: results from the United States Medicare program. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (6): 1980-1986.

8. Demeyre R., Gillardin S., Arnout J., Strengers P.F. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sanguinis* 2010, 99: 251-260.

9. European Medicines Agency. Core SPC for human prothrombin complex products [CPMP/BPWG/3735/02] [Electronic resource]. Access mode: [http://docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003518.pdf](http://docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003518.pdf)

10. Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with Representation from the American College of Physicians. *J Am. Coll. Cardiol* 2007, 49: 734-739.

Поступила 3.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. И. Карпенко