

© С.В. Колесников, А.С. Борисов, 2013
УДК [616.12-089-053.9-06:616.61]-036.8

С.В. Колесников¹, А.С. Борисов¹

НЕЛИНЕЙНЫЙ МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕНАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПОЖИЛЫХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

S.V. Kolesnikov, A.S. Borisov

NONLINEAR METHOD FOR PREDICTING ADVERSE RENAL OUTCOMES IN ELDERLY CARDIAC SURGERY PATIENTS

¹Отделение гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н.Мешалкина, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: анализ и прогнозирование неблагоприятных ренальных исходов у пожилых пациентов после операций в условиях искусственного кровообращения с помощью обучающихся нейронных сетей – радиальной базисной функции. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** проспективное когортное исследование проведено у 81 пациента 65–80 лет. Исследованы ряд демографических, периоперационных, биохимических факторов как возможных значимых предикторов развития острого повреждения почек (ОПП) и снижения СКФ у пожилых пациентов. При использовании регрессионного анализа установлено, что значимыми предикторами развития ОПП являются число пораженных органов, категория диагноза, время операции, концентрация липокалина-2 (NGAL) после операции, продолжительность искусственной вентиляции легких. Значимыми предикторами снижения СКФ являются исходная концентрация креатинина сыворотки крови, индекс массы тела, стадия ОПП (по критериям RIFLE), возраст, время операции и искусственного кровообращения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** на основании полученных данных, используя РБФ – нейронные сети, предложены пригодные модели прогнозирования неблагоприятных ренальных исходов (ОПП и снижения СКФ).

Ключевые слова: острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, предикторы, кардиохирургия, пожилой возраст, нейронные сети.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH: Analysis and prognosis of adverse renal outcomes in elderly patients after cardiopulmonary bypass surgery by RBF-neural networks. **MATERIALS AND METHODS:** a prospective cohort study was performed in 81 patients 65 to 80 years. Investigated a range of demographic, perioperative, biochemical factors as possible significant predictors of acute renal injury and decline of glomerular filtration rate (GFR) in elderly patients avail oneself regression analysis. Set that the significant predictors of AKI are the number of affected organs, the category of diagnosis, the time of surgery, level of lipocaline-2 (NGAL) after cardiac surgery, duration of mechanical ventilation. Significant predictors of GFR decline are the initial concentration of serum creatinine, body mass index, stage of AKI (criteria RIFLE), age, time of surgery and cardiopulmonary bypass. **CONCLUSION:** based on these data, prediction models of adverse renal outcomes (AKI and decline of GFR) was proposed putting to use the RBF – neural networks.

Key words: acute kidney injury, chronic kidney disease, predictors, cardiac surgery, elderly patient, neural networks.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая хирургия сопровождается высокой частотой острого повреждения почек (ОПП, ранее называемого «острой почечной недостаточностью») с плохим прогнозом, тесно связанным с множественными факторами риска в периоперационном периоде [1]. ОПП встречается приблизительно у половины взрослых пациентов,

Борисов А.С. 630055, Россия, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15. Отделение гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н.Мешалкина
Телефон: 89139189060 E-mail: alex_bor2000@mail.ru

с потребностью в ЗПТ от 2 до 6,6% [2]. Госпитальная летальность в группе кардиохирургических больных с ОПП составляет около 50% [3]. Возрастающая частота возникновения ОПП в сочетании с повышенным вниманием к его краткосрочным и долгосрочным последствиям объясняет усиленный интерес к выявлению пациентов с высоким риском развития этого патологического процесса и его осложнений [4, 5]. Заболеваемость ОПП связана с рядом периоперационных факторов риска, примечательно, что категория операции имеет первостепенное значение. К высокому риску развития

ОПП относят трансплантацию сердца, вмешательства при аневризме аорты и комбинированные клапанные операции [1]. Известно, что клиническими предикторами летального исхода могут быть возраст старше 70 лет, кардиогенный шок, дооперационное использование искусственной вентиляции легких, длительное время искусственного кровообращения (ИК). Независимыми факторами развития ОПП установлены гипертензия, сепсис и облитерирующие заболевания нижних конечностей, нередкие у пожилых пациентов [6]. Потребность в механической вентиляции, низкий уровень сывороточного альбумина и гемоглобина перед операцией могут также быть независимыми предикторами летального исхода у больных с ОПП [7, 8]. В литературе достаточно освещены вопросы патофизиологии, характеризующей влияние длительности ИК на частоту развития и тяжесть ОПП у кардиохирургических пациентов, однако оценка влияния продолжительности операции, отражающей степень хирургического стресса, на развитие ОПП ранее не проводилась [9]. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (липокалин-2, NGAL) является, хорошо изученным в последние годы ранним биомаркером ОПП, пригодным для применения в кардиохирургии [10]. Развитие ОПП ассоциируется с риском кардиоваскулярных заболеваний и застойной сердечной недостаточности, часто отмечающихся у пожилых, как исходный фон кардиологического диагноза [11,12]. Кардиохирургические пациенты старше 65 лет находятся в группе высокого риска развития послеоперационного ОПП, вследствие имеющихся у них исходно сниженных физиологических резервов, а также объема функционирующей паренхимы почек. Последнее объясняет снижение величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у данной категории больных, в связи с чем возрастает риск дальнейшего снижения функции почек [13]. Научные работы, посвященные анализу предикторов и исходов ОПП после операций в условиях ИК у пожилых пациентов, единичны [14]. Сам пожилой возраст рассматривается как предиктор развития ОПП и неблагоприятных исходов оперативного лечения [15]. При сравнительном анализе факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых и ренальных исходов выявлены общие механизмы развития и прогрессирования данных заболеваний, что предопределяет необходимость междисциплинарного подхода к гериатрическим пациентам [16].

Сети радиальных базисных функций (Radial Basis Functions, RBF-сети) представляют собой специальный тип нейронных сетей с прямыми

связями, предложенные Powell [17]. Основное их назначение – аппроксимация и интерполяция многомерных функций для решения задач прогнозирования. RBF-сети широко применяются для обработки сигналов и прогнозирования зависимостей. В России в нефрологической практике применять нейронные сети предложил А.В. Смирнов [18]. При решении этих задач все чаще переходят от регрессионных и других статистических моделей прогноза к нелинейным адаптивным экстраполирующим фильтрам, реализованным в виде сложных нейронных сетей. Данный статистический подход возможен при отсутствии нормального распределения исследуемых переменных, сложности аппроксимации неочевидно взаимодействующих переменных в регрессионных моделях. Подобный подход к анализу и прогнозированию неблагоприятных ренальных исходов после кардиохирургических операций в условиях ИК у пожилых пациентов ранее не проводился.

Цель исследования: анализ и прогнозирование неблагоприятных ренальных исходов у пожилых кардиохирургических пациентов после операций в условиях ИК с помощью обучающихся нейронных RBF-сетей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное когортное исследование проведено у 81 пациента от 65 до 80 лет, получавших лечение в НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина в 2010–2011 годах. Медиана воз-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика периоперационного периода у кардиохирургических пациентов

Признак	n	%
Мужской/женский пол	44/37	54,3/45,7
ОПП:	24	29,6
1. Risk	14	17,3
2. Injury	6	7,4
3. Failure	4	4,9
Категория СКФ при поступлении/выписке (мл/мин/1,73 м ²):	81/72	100
0. ≥ 90 и отсутствие повреждения почек	1/0	1,2/0
1. ≥ 90	6/3	7,4/4,3
2. 60–89	42/32	51,9/44,4
3. 30–59	32/34	39,5/47,2
4. 15–29	0/2	0/2,7
5. ≤ 15	0/1	0/1,4
Категории операций:	81	100
1. Реваскуляризация миокарда	41	50,6
2. Клапанная коррекция	24	29,6
3. Протезирование аорты	2	2,5
4. Комбинированные вмешательства	14	17,3
Потребность в ЗПТ	9	11,1
Госпитальная летальность	9	11,1

Таблица 2

Анализ факторов периоперационного периода как предикторов развития ОПП (RIFLE) у пожилых кардиохирургических пациентов

Переменные	Коэффициент регрессии	Значимость
Диагноз (категория)	0,45	0,0001*
NGAL (пг/мл)	0,376	0,001*
Мочевина исходно (ммоль/л)	0,138	0,21
Категория СКФ (0–5)	0,3	0,006*
СКФ исходно (мл/мин/1,73 м ²)	-0,136	0,08
Число пораженных органов (n)	0,695	0,001*
Время ИВЛ (дни)	0,405	0,001*
Креатинин исходно (мкмоль/л)	0,195	0,08
Реоперация (0 – нет, 1 – есть)	0,145	0,19
Время операции (мин)	0,364	0,001*

Примечание. В табл. 2, 4 приведены результаты линейной регрессионного анализа по однофакторной модели, статистически значимыми являлись результаты при $p < 0,05$.

раста составила 70,0 (межквартильный интервал 4). Из них 45,7% составили мужчины и 54,3% женщины. Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 65 лет, кардиохирургическая операция в условиях искусственного кровообращения. Критерием исключения была смена вида операции на работающем сердце (без ИК). Протоколы сердечно-сосудистых вмешательств, анестезиологического пособия и ИК соответствовали принятым в клинике стандартам. Количественный анализ концентрации NGAL в моче проводился на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Architect i2000sr» (Abbott Laboratories, USA) с использованием набора «Urine NGAL» (Abbott Laboratories, USA). Материалом исследования являлась моча из уретрального катетера через 4 ч после кардиохирургического вмешательства. Верификацию диагноза ОПП проводили согласно классификации RIFLE (2004) [19]. Скорость клубочковой фильтрации определяли до операции по формуле MDRD в мл/мин/1,73 м² в соответствии с национальными рекомендациями [20, 21]. К первичным неблагоприятным исходам (конечным точкам) отнесли развитие ОПП; к вторичным – прогрессивное снижение

СКФ (на 1 категорию и более, соответствующую стадии ХБП). Диагноз ХБП устанавливался при поступлении, при выписке фиксировалось значение СКФ, категоризированной аналогично стадии ХБП (табл. 1). Для статистического анализа оперативные вмешательства были категоризированы, исходя из литературных данных, от наименее до наиболее травматичных: 1 – коронарное шунтирование, 2 – клапанная коррекция, 3 – протезирование аорты, 4 – комбинированные вмешательства [1, 2].

В послеоперационном периоде отмечено развитие стадий R (Risk), I (Injury) и F (Failure) у 17,3, 7,4 и 4,9% пожилых больных соответственно. Заместительную почечную терапию получали 11,1% больных с ОПП. Госпитальная летальность составила 11,1%. Статистический анализ полученных данных был проведен в программах Excel из пакета Microsoft Office 2003 и IBM SPSS Statistics 20.0.0 (IBM Corp.). Результаты представлены непараметрическими методами (медиана, 25-й и 75-й квартили); а также параметрическими (среднее и 95% доверительный интервал для среднего). Анализ предикторов проводился с помощью линейной регрессии по однофакторной модели. Для построения нейронной сети применялась радиальная базисная функция. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$ для ошибок I рода (вероятность ложноположительных результатов) и $\alpha < 0,1$ для ошибок II рода (вероятность ложноотрицательных результатов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, в когорте преобладали пациенты мужского пола, со стадией R (Risk) ОПП на фоне 2 стадии хронической болезни почек (ХБП) после реваскуляризирующих миокард операций.

С помощью линейного регрессионного анализа были определены наиболее пригодные зависимые переменные для каждой из конечных точек, с целью достижения необходимого веса входящего

Таблица 3

Прогнозирование ОПП (RIFLE) в модели базисной радиальной функции

	Число	Валидные	Ошибка суммы квадратов	Процент неверных предсказаний	Процент корректных предсказаний
Обучающая выборка	57	73,1%	10,5	29,8	70,2
Контрольная выборка	21	26,9%	3,39	9,5	90,5
Исключенные	3	-	-	-	-

Примечание. Приведена сводка базисной радиальной функции, входной слой 30 нейронов со стандартизированным методом включения ковариант; скрытый слой 2 нейрона, функция активации Softmax; выходной слой – 4 нейрона, функция активации – единичная матрица, функция ошибки – сумма квадратов.

Таблица 4

Анализ факторов периоперационного периода как предикторов снижения СКФ у пожилых кардиохирургических пациентов

Переменные	Коэффициент регрессии	Значимость
Возраст (лет)	0,295	0,007*
NGAL (пг/мл)	0,225	0,043*
Креатинин до операции (мкмоль/л)	0,471	0,0001*
ОПП по RIFLE (R, I, F)	0,3	0,006*
Время ИК (мин)	0,194	0,083
Время операции (мин)	0,235	0,047*
Индекс массы тела (кг/м ²)	0,453	0,0001*

сигнала и включения в нейронную сеть, представленную базисной радиальной функцией (табл. 2). К значимым предикторам развития ОПП были отнесены число пораженных органов, категория диагноза, время операции, концентрация NGAL после операции, продолжительность ИВЛ (факторы с наибольшими коэффициентами регрессии). Отмечено, что уровень креатинина, мочевины и СКФ не установлены как существенные предикторы ОПП у пожилых пациентов, что свидетельствует о преобладании факторов интраоперационной агрессии в патогенезе почечных дисфункций у данной когорты больных. Поскольку была продемонстрирована связь факторов операции и частоты развития ОПП, то реоперация была включена как ковариата для построения обучающей модели РБФ.

Как видно из представленных данных, контрольная РБФ – модель оказалась хорошо обучаемой с увеличением выхода конечных корректных предсказаний в сравнении с обучающей выборкой, с «отличными» результатами (более 90%) (табл. 3). Дискриминационная (объясняющая) способность нейронной сети для ОПП по критериям RIFLE была от «хорошей» до «очень хорошей» (AUC – Area Under Curve составляла 0,72; 0,76 и 0,88 для стадии R (Risk), I (Injury) и F (Failure) соответственно. Таким образом, показано, что предложенная РБФ-модель является пригодной в прогнозировании развития

ОПП и может использоваться для прогнозирования его риска у пожилых кардиохирургических пациентов.

Аналогичным образом, с использованием линейного регрессионного анализа были определены валидные зависимые переменные для прогрессирования снижения СКФ, с дальнейшим включением в РБФ-сеть (табл. 4). На основе этих данных, к значимым предикторам снижения СКФ были отнесены показатели исходного креатинина, индекс массы тела, развитие ОПП, возраст, время операции и ИК. Остальные факторы, использовавшиеся в качестве предикторов ОПП (NGAL, время ИВЛ, реоперации), не вошли в РБФ-модель снижения СКФ и риска прогрессирования ХБП вследствие низких коэффициентов регрессии. Наиболее пригодные предикторы снижения СКФ были включены в нейронную сеть прогнозирования ее снижения СКФ.

В представленной модели прогнозирования снижения СКФ установлена высокая объясняющая способность с площадью под кривой 0,956; 0,946 и 0,965 для категорий СКФ, соответствующих ХБП 1, 2, 3 стадии. Продemonстрировано, что контрольная РБФ-модель прогнозирования снижения СКФ оказалась высоко обучаемой с увеличением выхода конечных корректных предсказаний в сравнении с обучающей выборкой, с «отличными» результатами (100%) (табл. 5). Исходя из вышеуказанного, установлено, что предложенная РБФ-модель является пригодной в прогнозировании снижения СКФ у пожилых пациентов после операций в условиях ИК, и может использоваться для прогнозирования данного процесса и риска трансформации в ХПБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Категория пожилых кардиохирургических пациентов представляет собой группу риска развития ОПП на фоне имеющейся ХБП 2 и 3 стадии в 91,6%, с неблагоприятными исходами в силу разного рода обстоятельств. Примененные в данной работе статистические методы позволили выделить наиболее

Таблица 5

Прогнозирование снижения СКФ в модели базисной радиальной функции

	Число	Валидные	Ошибка суммы квадратов	Процент неверных предсказаний	Процент корректных предсказаний
Обучающая выборка	58	72,5%	5,99	13,8	86,2
Контрольная выборка	22	27,5%	0,14	0	100
Исключенные	1				

Примечание. В табл. 5 приведена сводка базисной радиальной функции, входной слой 245 нейронов, со стандартизированным методом включения ковариант, скрытый слой 9 нейронов, функция активации Softmax, выходной слой – 3 нейрона, функция активации – единичная матрица, функция ошибки – сумма квадратов.

пригодные предикторы неблагоприятного ренального исхода с учетом разнонаправленных, неочевидно взаимодействующих периоперационных факторов. Использование РБФ-нейронных сетей позволило добиться максимальной аппроксимации и интерполяции многомерно взаимодействующих периоперационных факторов для решения задач прогнозирования осложненного послеоперационного течения у пожилых пациентов с акцентом на почечные осложнения. Данный статистический подход возможен при отсутствии нормального распределения исследуемых переменных, сложности аппроксимации неочевидно взаимодействующих переменных в регрессионных моделях [17]. Продemonстрировано, что сам пожилой возраст (старше 65 лет) может являться существенным фактором неблагоприятного исхода после кардиохирургического вмешательства, что подтверждает ранее проведенные исследования [15, 22]. Установлено, что значимыми предикторами развития ОПП являются число пораженных органов, категория диагноза, время операции, NGAL после операции, продолжительность ИВЛ. Любопытно, что уровень креатинина, мочевины и СКФ не продемонстрировали себя как существенные предикторы ОПП у пожилых пациентов, что свидетельствует о преобладании факторов интраоперационной агрессии в патогенезе почечных дисфункций у данной когорты больных. Предложенная РБФ-нейронная модель, созданная на основе установленных предикторов ОПП, продемонстрировала «хорошую» объясняющую способность и может использоваться для прогнозирования его риска у пожилых кардиохирургических пациентов.

Статистически продемонстрировано, что значимыми предикторами снижения СКФ у пожилых являются показатели исходного креатинина, индекс массы тела, развитие ОПП (по критериям RIFLE), возраст, время операции и ИК. Впервые показано, что время операции, отражая степень операционной агрессии, проявило себя как предиктор снижения СКФ. Предложенная прогностическая РБФ-модель снижения СКФ после кардиохирургических вмешательств являлась «отлично» обучаемой, с высокой объясняющей способностью в прогнозировании всех категорий данного снижения и впоследствии может использоваться для прогнозирования риска ХБП (как следствие такого процесса) у пожилых пациентов после операций в условиях ИК. При подтверждении результатов на больших выборках использование подобных обучающихся нейронных сетей в медицине позволит создать аналитические платформы (аналогичные «Watson», IBM),

существенно улучшающие результаты лечения у пациентов пожилого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что значимыми предикторами развития ОПП у пожилых кардиохирургических пациентов являются число пораженных органов, категория диагноза, время операции, уровень NGAL после операции и продолжительность ИВЛ. Статистически продемонстрировано, что предикторами снижения СКФ являются показатели исходного креатинина, возраст, индекс массы тела, развитие ОПП (по критериям RIFLE), время операции и искусственного кровообращения. Предложены пригодные модели прогнозирования неблагоприятных ренальных исходов (ОПП и снижения СКФ), с использованием РБФ-нейронных сетей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Xu JR, Teng J, Fang Y. et al. The risk factors and prognosis of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective cohort study of 4007 cases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2012;51(12):943-947
2. Thakar CV, Worley S, Arrigain S. et al. Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2007;50(5):703-711
3. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY. et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA* 2007;297(16):1801-1809
4. Siew ED, Deger SM. Recent advances in acute kidney injury epidemiology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(3):309-317
5. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009;13(3):9-18
6. Tsai HS, Tsai FC, Chen YC. et al. Impact of acute kidney injury on one-year survival after surgery for aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2012;94(5):1407-1412
7. De Santo LS, Romano G, Della Corte A, et al. Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(4):965-970
8. Walcher A, Faubel S, Keniston A. et al. In critically ill patients requiring CRRT, AKI is associated with increased respiratory failure and death versus ESRD. *Ren Fail* 2011;33(10):935-942
9. Vellinga S, Verbrugghe W, De Paep R et al. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after cardiac surgery. *Neth J Med* 2012; 70(10): 450-454
10. Haase M, Bellomo R, Devarajan P. et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54(6):1012-1024
12. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012; 81(5):442-448
13. O'Hare AM, Walker R, Haneuse S. et al. Relationship between longitudinal measures of renal function and onset of dementia in a community cohort of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(12):2215-2222
14. Demirjian S, Schold JD, Navia J, et al. Predictive models for acute kidney injury following cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2012;59(3):382-389
15. Lombardi R, Ferreiro A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren Fail* 2008;30(2):155-160

16. Арьев АЛ, Овсянникова НА, Арьева ГТ. Факторы риска развития и прогрессирования патологии почек, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем едины (взгляд гериатра). *Нефрология* 2011; 15 (1):76-83
17. Powell MJD. In: JC Mason, MG Cox (Eds.). *Algorithm for approximation* Oxford: Clarendon Press, 1987; 143–167
18. Смирнов А.В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15 (2):11-19
19. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Group Crit Care* 2004; 8(4):204-212
20. Levey AS, Greene T, Schluchter MD et al. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol* 1993;4(5):1159-1171
21. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007; 11(4):7-17
22. Малов АА, Мухомедова Т.В. Прогноз летальных исходов при диализ-зависимом остром почечном повреждении после кардиохирургических вмешательств. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2012;(2):65-69

Поступила в редакцию 19.03.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.