

Роль нефрогенной анемии и сердечно-сосудистых заболеваний в прогрессировании хронического гломерулонефрита

И.Т. МУРКАМИЛОВ¹, И.Г. ГОРДЕЕВ², Р.Р. КАЛИЕВ¹

¹Кафедра терапии общей практики с курсом семейной медицины Киргизской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Киргизия; ²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить скорость прогрессирования хронического гломерулонефрита в условиях присоединения анемии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материалы и методы. Обследовали 231 пациента (133 мужчин и 98 женщин) с хроническим гломерулонефритом (ХГН) на додиализной стадии заболевания. Средний возраст больных составил $35,8 \pm 11,8$ года, продолжительность заболевания — от 1 до 17 лет. За начало болезни принимали дату, когда документально в анализах мочи регистрировались стойкая протеинурия и (или) гематурия. Кроме того, за исходную точку отсчета принимали время развития анемии и появления клинико-инструментальных признаков ССЗ, конечную — время диагностирования терминальной стадии почечной недостаточности. Проанализированы количество эритроцитов с оценкой их индексов, концентрация гемоглобина, значения гематокрита, величина суточной протеинурии, скорость клубочковой фильтрации. Биохимические параметры включали исследование концентраций электролитов, креатинина, фибриногена, железа, холестерина, общего белка и С-реактивного белка (СРБ). Для выявления ССЗ применяли электро- и эхокардиографию, велоэргометрическую пробу и суточное мониторирование электрокардиограммы.

Результаты. Наличие анемии и ССЗ у больных на додиализной стадии ХГН по сравнению с лицами без анемии и ССЗ ассоциировалось с увеличением концентрации СРБ (36,2% против 12,6%; $p < 0,05$), креатинина — 123,0 (83,2; 217,0) мкмоль/л против 86,5 (72,0; 128,5) мкмоль/л ($p < 0,05$) и снижением скорости клубочковой фильтрации — 65,4 (30,8; 95,5) мл/мин против 92,7 (64,5; 122,3) мл/мин ($p < 0,05$). Отмечено, что 8-летняя выживаемость больных ХГН в сочетании с ССЗ составляет 58%, тогда как показатель выживаемости почек у лиц с ХГН + ССЗ + анемия еще более сокращается, а 6-летняя выживаемость при этом достигает 52%.

Заключение. Анемия и ССЗ у пациентов с ХГН служат дополнительными самостоятельными факторами прогрессирования основного заболевания. Сочетание ХГН с анемией и ССЗ существенно сокращает додиализный период.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, анемия, сердечно-сосудистые заболевания, скорость клубочковой фильтрации, прогрессирование.

The role of renal anemia and cardiovascular disease in the progression of chronic glomerulonephritis

И.Т. MURKAMILOV¹, I.G. GORDEEV², R.R. KALIEV¹

¹Department of General Therapy with Course of Family Medicine, I.K. Akhunbaev Kirghiz State Medical Academy, Bishkek, Kirghizia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the rate of chronic glomerulonephritis progression when added by anemia and cardiovascular disease (CVD).

Subjects and methods. 231 patients (133 men and 98 women) with predialysis chronic glomerulonephritis (CGN) were examined. The patients' mean age of was 35.8 ± 11.8 years; the disease duration was 1 to 17 years. The disease onset was the date when urinalysis showed evidence of persistent proteinuria and (or) hematuria. Besides, the time when anemia developed and the clinical and instrumental signs of CVD appeared was taken as the initial reference point; the time when end-stage renal failure was diagnosed was taken to be the endpoint. Red blood cell counts with the inclusion of its indices, hemoglobin concentration, hematocrit values, daily proteinuria values, and glomerular filtration rate were analyzed. The biochemical parameters included the concentrations of electrolytes, creatinine, fibrinogen, iron, cholesterol, total protein and C-reactive protein (CRP). Electrocardiography and echocardiography, bicycle ergometry and 24-hour ECG monitoring were used to detect CVD.

Results. The presence of anemia and CVD in patients with predialysis CGN versus those without anemia and CVD was associated with an increase in the concentrations of CRP [36.2 and 12.6%; respectively; ($p < 0.05$)], creatinine [123.0 (83.2—217.0) and 86.5 (72.0—128.5) $\mu\text{mol/L}$; ($p < 0.05$)] and a decrease in GFR [65.4 (30.8—95.5) and 92.7 (64.5—122.3) ml/min; ($p < 0.05$)]. The 8-year survival of patients with CGN concurrent with CVD was noted to be 58% whereas the renal survival in patients with CGN + CVD + anemia was shorter and the 6-year survival in this case was as high as 52%.

Conclusion. Anemia and CVD in patients with CGN serve as additional independent factors for the progression of the underlying disease. The concurrence of CGN, anemia, and CVD substantially reduces the predialysis period.

Keywords: chronic glomerulonephritis, anemia, cardiovascular disease, glomerular filtration rate, progression.

ДАД — диастолическое артериальное давление
ИМТ — индекс массы тела
ОХС — общий холестерин сыворотки
САД — систолическое артериальное давление
СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СПУ — суточная протеинурия
СРБ — С-реактивный белок
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ФК — функциональный класс

ХБП — хронические болезни почек
 ХГН — хронический гломерулонефрит
 ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиограмма
 МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах
 МСV — средний объем эритроцитов

Общепризнано, что хронический гломерулонефрит (ХГН) — одна из лидирующих нозологий в структуре хронических болезней почек (ХБП). Доказано, что при ХГН отмечается раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые определяют выживаемость этих больных [1–4]. Таким образом, изучение состояния сердечно-сосудистой системы является необходимым условием всестороннего анализа клинического течения ХГН. По данным ряда исследований, анемия при ХБП ассоциируется с ростом частоты развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО), утяжеляющих прогноз [5, 6]. Между тем большинство исследований по изучению взаимосвязи ХГН, анемии и ССЗ проведено у пациентов, имеющих уремию и находящихся на этапе лечения гемодиализом [7, 8]. ССО в свою очередь ухудшают функцию почек, являясь ведущей причиной смерти больных ХГН. Присоединение анемии и патологии сердца с клинической точки зрения является дополнительным и весьма существенным неблагоприятным прогностическим фактором при ХГН. Тем не менее многие связи патологии сердца и анемии с прогрессированием ХГН остаются недостаточно изученными и противоречивыми, а число работ, посвященных изучению роли малокровия и ССЗ в прогрессировании ХГН на додиализной стадии, невелико [9, 10]. В связи с этим целью исследования явилось изучение скорости прогрессирования ХГН в условиях присоединения анемии и ССЗ.

Материалы и методы

Исследование проведено в отделении нефрологии Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова в период с 2006 по 2014 г. Всего под наблюдением находился 231 больной, у которого по совокупности данных анамнеза, результатов клинических и лабораторных исследований диагностирован ХГН. Средний возраст пациентов составил $35,8 \pm 11,8$ года (от 17 до 62 лет). Для оценки влияния анемии и ССЗ на скорость прогрессирования ХГН всех пациентов разделили на 3 группы: 1-я группа — 95 больных ХГН без анемии и ССЗ, 2-я группа — 78 с ХГН + ССЗ и 3-я группа — 58 с ХГН + анемия + ССЗ.

ССЗ констатировали при наличии у больных ХГН коронарной болезни сердца, клинически значимых аритмий сердца и хронической сердечной недостаточности. С целью определения характера, частоты и времени возникновения нарушений ритма сердца всем больным проведено суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) при помощи трехканальной автоматизированной системы для амбулаторного мониторирования ЭКГ. По показаниям проводили велоэргометрическую пробу (оценка степени коронарной недостаточности). ХСН диагностировали по рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности второго пересмотра (2006), т. е. основываясь на клинической симптоматике и данных инструментальных исследований.

Функциональный класс (ФК) ХСН уточняли с помощью теста с 6-минутной ходьбой (с учетом возраста, пола и индекса массы тела — ИМТ) и шкалы оценки клинического состояния пациента в модификации В.Ю. Мареева [11]. Всем больным проведено клиническое обследование с верификацией диагноза. Лабораторные исследования дополнительно включали определение уровня гемоглобина в крови, количества эритроцитов с оценкой объемных показателей — среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН), диаметра и объема эритроцитов (МСV), гематокрита, концентраций железа, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ) и общего белка, альбумина, общего холестерина (ОХС), креатинина в сыворотке крови, скорости клубочковой фильтрации и суточной протеинурии (СПУ). Анемию выявляли на основании критериев KDIGO (рекомендации по диагностике, клиническому ведению и лечению анемии у пациентов с ХБП), разработанных в 2012 г. [12].

Статистическая обработка данных выполнена в среде электронных таблиц Excel и с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью теста ANOVA (для переменных с нормальным распределением) и теста Манна—Уитни (для переменных с распределением, отличным от нормального). Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением и как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) для переменных с распределением, отличным от нормального. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Расчет выживаемости больных проводили методом Каплана—Мейера с использованием логрангового критерия. Начальной точкой отсчета считали год появления анемии и ССЗ, конечной — год наступления терминальной стадии ХПН. Минимальный срок наблюдения составил 1 год, максимальный — 17 лет.

Результаты и обсуждение

Как следует из табл. 1, 2, сформированные группы сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, ЧСС, ИМТ, концентраций фибриногена, железа, электролитов в сыворотке крови и СПУ. В то же время они различались между собой по СКФ, т. е. более низкие значения клубочковой фильтрации свойственны пациентам 3-й группы (ХГН + анемия + ССЗ). Наши данные согласуются с результатами других исследований [13, 14], в которых показано, что снижение СКФ сопровождается развитием анемии. В то же время малокровие способствует формированию ССЗ. Разница в содержании креатинина в сыворотке крови между группами не достигала статистической значимости (см. табл. 1).

Согласно критериям деления пациентов по группам имелись статистически значимые различия по показателям красной крови, в том числе концентрации гемоглобина, гематокрита, МСН и МСV. Отмечено также уменьшение концентрации общего белка в сыворотке крови у лиц с ХГН 1-й группы. Возможно, это связано с тем, что данные пациенты имели более выраженную, хотя и клиниче-

Сведения об авторах:

Гордеев Иван Геннадиевич — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета

Калиев Рысбек — д.м.н., проф., зав. каф. терапии общей практики с курсом семейной медицины, засл. врач КР

Контактная информация:

Муркамилов Илхом Торбекович — асс. каф. терапии общей практики с курсом семейной медицины, врач-нефролог I квалификационной категории; e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	ХГН (n=95)	ХГН + ССЗ (n=78)	ХГН + ССЗ + анемия (n=58)
Возраст, годы	34,8±11,3	38,2±11,4	35,3±12,8
Пол, муж/жен	56/39	35/23	42/36
Длительность ХГН, годы	6 (4; 9)	4 (5; 7)	5 (4; 9)
Масса тела, кг	74,0±17,2	74,3±17,5	68,2±17,5
ИМТ, кг/м ²	26,7±6,5	26,9±6,2	25,4±6,5
ЧСС, уд/мин	78±8	76±13	79±8
САД, мм рт.ст.	130±23	144±31*	138±23
ДАД, мм рт.ст.	84±14	92±21	86±13
Гемоглобин, г/л	144,4±14,7	137,6±15,7	110,9±14,7*
Гематокрит, %	48,1±7,79	49,1±6,99	36,9±4,3*
Эритроциты, ·10 ¹² /л	4,65±0,35	4,51±0,36	3,9±0,35*
МСН, пг	30,9±1,53	31,2±1,44	28,0±1,53*
MCV, %	105±5,9	103±4,8	93±4,8*
Калий, ммоль/л	4,46±0,7	4,63±0,7	4,65±0,7
Кальций, ммоль/л	1,42±0,5	1,58±0,5	1,42±0,5
Натрий, ммоль/л	141,0±5,8	140,2±5,7	138,7±5,8
Железо, мкмоль/л	19,5±7,0	17,0±5,2	16,9±7,0
Общий белок, г/л	52,5±13,9*	59,3±12,7	55,9±13,9
Альбумин, г/л	28,1±11,9	30,9±10,9	29,1±11,9

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений. * — различия по сравнению с 1-й группой статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Биохимические и функциональные параметры в обследованных группах

Показатель	1-я группа (ХГН без анемии; n=95)	2-я группа (ХГН + ССЗ; n=78)	3-я группа (ХГН + ССЗ + анемия; n=58)
ОХС, ммоль/л	6,0 (4,6; 9,0)	5,5 (4,3; 7,0)	5,2 (4,3; 6,7)
Фибриноген, мг/л	5550 (3556; 7992)	4440 (3330; 7493)	5550 (4882; 7770)
Креатинин	86,5 (72,0; 128,5)	107,5 (86,0; 169,0)	123,0 (83,2; 217,0)*
СРБ	12 (12,6)	15 (19,2)	21 (36,2)*
СКФ, мл/мин	92,7 (64,5; 122,3)	82,3 (53,2; 104,5)	65,4; (30,8; 95,5)*
СПУ, г	3,281 (1,085; 7,378)	1,605 (0,592; 5,425)	2,866 (0,929; 5,652)

ски незначимую протеинурию. В последние годы показано, что выживаемость почек также зависит от СПУ [15].

По данным R. Vanholder и соавт. [16], которые проанализировали 85 публикаций по поводу связи развития ССЗ со снижением почечной функции за последние 18 лет, вероятность стойкого снижения СКФ при присоединении патологии сердца значительно вырастает. Наши данные полностью согласуются с этими представлениями.

При анализе биохимических показателей (см. табл. 2), обращает внимание увеличение содержания ОХС у больных с ХГН без ССЗ, что, по-видимому, объясняется более выраженной, хотя и статистически не значимой протеинурией в 1-й группе. Концентрация СРБ у лиц с ХГН и анемией в сочетании с ССЗ также повышена, что подтверждается результатами других исследований [17, 18]. Относительно содержания фибриногена существенных различий между нашими группами не выявлено (см. табл. 2).

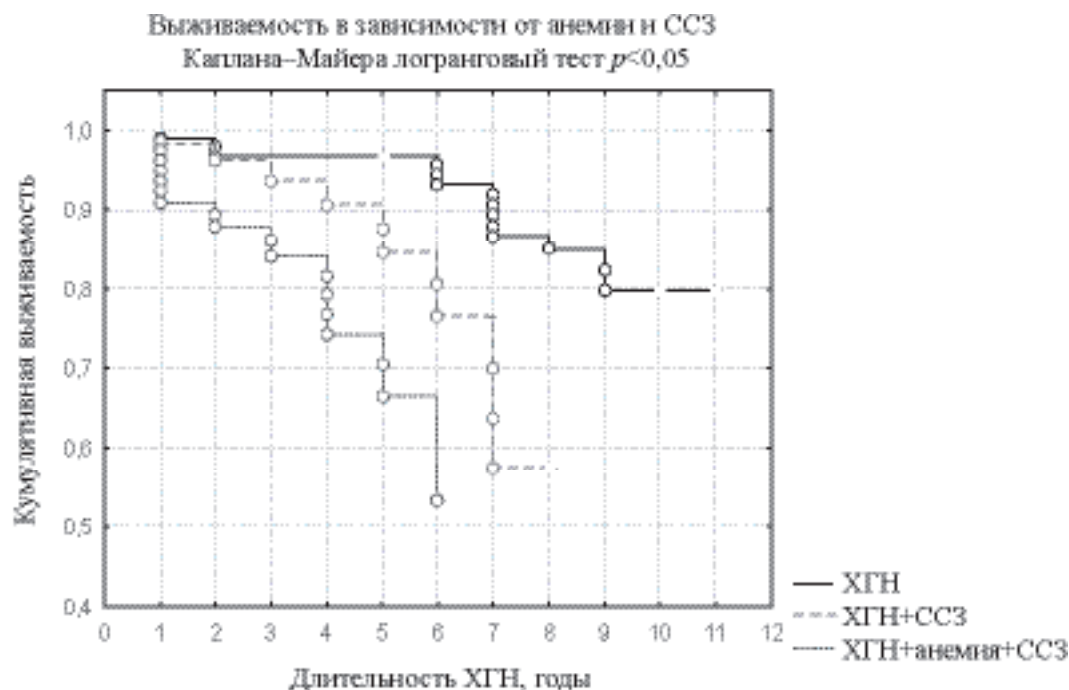
В свете ренокардиальных взаимодействий нами также изучена выживаемость больных ХГН в ассоциации с анемией и ССЗ (см. рисунок). При этом отмечено, что 8-летняя выживаемость больных ХГН в сочетании с ССЗ со-

ставляла 58%, а в 3-й группе (ХГН + анемия + ССЗ) еще более сократилось, т.е. 6-летняя выживаемость равнялась лишь 52%.

Примечательно, что кумулятивная выживаемость при ХГН в отсутствие анемии и ССЗ составила 80%. Достоверно более низкая выживаемость в группах ХГН + ССЗ и ХГН+ анемия + ССЗ вполне сопоставима с результатами других исследований [19–21], в которых показано, что редукция нефрогенной анемии и патологии сердца при ХБП заметно улучшает отдаленный прогноз. Предупреждение формирования ССЗ и развития почечной анемии и как следствие сокращение случаев внезапной кардиальной смерти позволит снизить частоту летальных исходов и продлить жизнь пациентов с почечной недостаточностью [22–24].

Заключение

Таким образом, анемия и патология сердца при ХГН служат дополнительными самостоятельными факторами, которые ускоряют течение основного патологического процесса и в связи с этим оба клинических состояния являются важной мишенью для терапевтического воздей-



Выживаемость почек у больных ХГН в зависимости от наличия анемии и ССЗ.

ствия. Полученные результаты свидетельствуют, что для торможения прогрессирования ХГН необходимо проводить более тщательное мониторингирование показателей красной крови и своевременно осуществлять коррекцию

анемии. Кроме того, особое внимание нужно уделять состоянию сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 2007;6:5-10. <http://www.mediasphera.ru/journals/terapevt>
2. Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, Aljama P, Anker SD, Canaud B, Molemans B, Stenvinkel P, Scherthaner G, Ireland E, Fouqueray B, Macdougall C. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1765-1775. PMID: PMC3013534. doi:10.1681/ASN.2009101017.
3. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Locatelli F, Michael FZ, Burger HU, Druke TB. Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(12):2651-2660. PMID: PMC2794228. doi:10.1681/ASN.2009060631.
4. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Моисеев С.В., Фомин В.В. Кардиоренальные взаимоотношения: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический архив*. 2004;6:39-46. <http://www.mediasphera.ru/journals/terapevt>.
5. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т. Ким И.Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ*. 2003;5(1): 15-24. <http://www.nephro.ru>.
6. Екард К.У. Сердечно-сосудистые последствия почечной анемии и терапия эритропоэтином. *Нефрология и диализ*. 2000;3:181-188. <http://www.nephro.ru>.
7. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barré PE, Campbell P, Cartier P, Coyle D, Fine A, Handa P, Kingma I, Lau CY, Levin A, Mendelssohn D, Muirhead N, Murphy B, Plante RK, Posen G, Wells GA. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int*. 2000;58:1325-1335. PMID: 10972697.
8. Бикбов Б.Т., Кирхман В.В., Томилина Н.А. Предикторы летального исхода у больных на гемодиализе. *Нефрология и диализ*. 2004;4(2):154-163. <http://www.nephro.ru>.
9. Yilmaz MI, Solak Y, Covic A, Goldsmith D, Kanbay M. Renal anemia of inflammation: the name is self-explanatory. *Blood Purif*. 2011;32:220-225. PMID: 21829013. doi:10.1159/000328037.
10. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. ERA-EDTA ERBP. Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:348-354. PMID: 19037082. doi:10.1093/ndt/gfn653.
11. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. *Принципы рационального лечения сердечной недостаточности*. М.; 2000:266. <http://lib.ossn.ru/journals/RHFJ>.

12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012;2:114-164. www.kidney-international.org.
13. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1527-1560. PMID: 11492984.
14. Jicheng L, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli FM, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013;185(11):949-957. PMCID: PMC3735743. doi:10.1503/cmaj.121468.
15. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med.* 2003;139:901. PMID: 14644892
16. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;200:1048-1056. PMID: 15814534
17. Roger SD, Locatelli F, Woitas RP, Laville M, Tobe SW, Provenzano R, Golper TA, Ruangkananasetr P, Lee HY, Wu KD, Nowicki M, Ladanyi A, Martínez-Castelao A, Beyer U, Dougherty FC C.E.R.A., once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3980-3986. doi:10.1093/ndt/gfr160.
18. Sánchez-Fructuoso AI, Ruiz JC, Torregrosa JV, González E, Gómez E, Gallego RJ, Troya MI, Jimenez C, Llamas F, Romero R, Bernis C, Crespo JF, Guirado L. Anemia control in renal transplant recipients receiving continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) treatment: the AnemiaTrans Study. *Adv Ther.* 2012;29(11):979-991. doi:10.1007/s12325-012-0063-3.
19. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(3):443-464. PMID: 11532675, S0272638601973688.
20. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int.* 2011;80:17-28. doi:10.1038/ki.2010.483.
21. Van Biesen W, De Bacquer D, Verbeke F, Delanghe J, Lameire N, Vanholder R. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J.* 2007;28(4):478-483.
22. Cai Q, Lu, XZ, Lu Y, Wang AY-M. Longitudinal Changes of Cardiac Structure and Function in CKD (CASCADE Study). *JASN.* 2014;25(7):1599-1608. doi:10.1681/asn.2013080899.
23. Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S, Zhang PY. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(19):2918-2926.
24. Mases A, Sabaté S, Guilera N, Sadurní M, Arroyo R, Fau M, Rojo A, Castillo J, Bover J, Sierra P, Canet J. Preoperative estimated glomerular filtration rate and the risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2014;113(4):644-651. doi:10.1093/bja/aeu134.

Поступила 17.02.2015