

ТЕЧЕНИЕ COVID-19-ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

THE COURSE OF COVID-19-PNEUMONIA ON THE BACKGROUND OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. ANALYSIS OF A CLINICAL CASE

**E. Vishneva
E. Yegorova
K. Vishneva**

Summary. The coronavirus disease COVID-19 is a highly contagious infection currently widespread in the world, the etiological factor of which is the SARS-CoV-2 virus. According to some already available data, SARS-CoV-2 is actively involved in the development of endothelial dysfunction. Given the nature of the pathogenesis of endothelial dysfunction in COVID-19, pulmonary arterial hypertension (PAH) may become one of the most anticipated complications. There is already a description of a number of clinical cases of PAH development after suffering a severe form of COVID-19 associated pneumonia. We are considering a clinical case of COVID-19 pneumonia in a patient who already has PAH.

Keywords: COVID-19, endothelial dysfunction, pulmonary artery hypertension.

Вишнева Елена Михайловна

*Д.м.н., доцент, врач-кардиолог высшей категории, ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет»; главный врач, сеть клиник ООО «Семейная клиника», г. Екатеринбург
e.m.vishneva@mail.ru*

Егорова Екатерина Александровна

*Врач УЗИ ГАУЗ СО ГКБ № 14
kaat333@mail.ru*

Вишнева Ксения Алексеевна

*ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет», г. Екатеринбург
kv.vishneva@mail.ru*

Аннотация. Коронавирусное заболевание COVID-19 представляет собой высококонтагиозную инфекцию, на текущий момент широко распространенную в мире, этиологическим фактором которой является вирус SARS-CoV-2. Согласно некоторым уже имеющимся данным, SARS-CoV-2 принимает активное участие в развитии эндотелиальной дисфункции. Учитывая характер патогенеза нарушений функции эндотелия при COVID-19, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) может стать одним из наиболее ожидаемых осложнений. Уже имеется описание ряда клинических случаев развития ЛАГ после перенесенной тяжелой формы COVID-19 ассоциированной пневмонии. Мы рассматриваем клинический случай течения COVID-19-пневмонии у пациента, уже имеющего ЛАГ.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелиальная дисфункция, легочная артериальная гипертензия.

Коронавирусное заболевание COVID-19 — это высококонтагиозная инфекция, этиологическим фактором которой является вирус SARS-CoV-2. По данным Всемирной организации здравоохранения, общее число инфицированных составило более 7,1 млн. человек с развитием летального исхода в более чем 400 тыс. случаев (расчетная смертность — 5,7%). Люди, имеющие хронические заболевания, особенно связанные с сердечно-сосудистой системой, более подвержены риску развития тяжелых форм COVID-19 [1, 3].

Несмотря на активное проведение множества исследований данного заболевания, все еще остается неясным, как именно инфекция SARS-CoV-2 влияет на человека.

Согласно некоторым данным, SARS-CoV-2 принимает активное участие в нарушении функции эндотелия [2, 3].

Эндотелий принимает непосредственное участие в ряде патофизиологических процессов благодаря своему динамическому взаимодействию с компонентами крови и другими циркулирующими веществами. В физиологических условиях сложные функции эндотелия имеют решающее значение для поддержания гемостатического баланса. Хорошо изученные ранее функции эндотелия включают восстановление целостности сосудов при повреждении и ингибирование чрезмерного тромбоза и образования сгустков с помощью множества антикоагулянтных путей. Эндотелиальные клетки взаимодействуют с тромбоцитами и лейкоцитами, вызывая их адгезию и взаимодействие на участках повреждения сосудов, вызванных воспалением или инфекцией [30].

Кроме того, эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и роста путем синтеза и высвобождения различных вазоактивных веществ, как со-

судорасширяющих (таких как NO и простагландины), а также сокращающие факторы, такие как эндотелин и ангиотензин II [15, 16]. Биосинтез NO эндотелиальными клетками является наиболее важным для поддержания сосудистого гомеостаза. Основным источником циркулирующего NO является эндотелиальная синтаза оксида азота-3 (eNOS3), экспрессируемая в эндотелиальных клетках и тромбоцитах [7, 17].

Данные некоторых исследований, проведенных в недавнем времени, свидетельствуют о том, что признаки и симптомы тяжелой инфекции COVID-19 напоминают клинический фенотип эндотелиальной дисфункции, предполагая взаимные патофизиологические пути [9,10]. Считается, что дисфункция эндотелиальных клеток провоцируется множеством вирусных инфекций. Опыт работы с предыдущими типами коронавирусов вызвал гипотезы о роли эндотелиальной дисфункции в патофизиологии SARS-CoV-2 (в частности, тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома), которые в настоящее время проходят доклинические и клинические исследования. То есть, эндотелиальная дисфункция рассматривается в настоящее время как общий знаменатель множества клинических аспектов тяжелой инфекции COVID-19.

Клетки эндотелия с высокой экспрессией АПФ-2 являются клетками-мишенями COVID-19, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток и микрососудов. Подавление клеточного АПФ-2, опосредованное SARS-CoV-2, приводит к дисфункции РААС [11]. В нормальных условиях печень выделяет ангиотензиноген, который гидролизуется до ангиотензина I ренином (ангиотензиногеназой) из юкстагломерулярных клеток почек. АПФ, продуцируемый в почках и легких, далее превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который затем оказывает вазопротекторный эффект [12]. Во время инфекции SARS-CoV-2 интернализация вируса приводит к подавлению клеточного АПФ-2. Следовательно, ангиотензин II накапливается и оказывает пагубные сосудистые эффекты [13].

Диффузное альвеолярное и интерстициальное повреждение, воспаление и обширная активация легочных макрофагов способствует легочной внутрисосудистой коагулопатии [14].

Наличие эндотелиальной дисфункции при заболевании COVID-19 подтверждается в том числе клинической практикой. Согласно наблюдениям, у пациентов с COVID-19 обычно развиваются тромбозы различных локализаций, повреждение почек, легочная эмболия, цереброваскулярные и неврологические расстройства, что может указывать на повреждение микроциркуляторного русла.

Таким образом, учитывая характер повреждения эндотелия вирусом типа SARS-CoV-2 при рассмотрении вариантов возможных последствий перенесенной инфекции, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) может стать одним из наиболее ожидаемых осложнений.

Ряд гистологических исследований показал, что у пациентов, умерших от COVID-19, наблюдалось утолщение стенок легочных сосудов, что является одним из важных морфологических признаков развития легочной артериальной гипертензии [9]. В то же время, подобные гистологические находки, связанные с ремоделированием легочных сосудов, не были обнаружены у пациентов, умерших от SARS-CoV-1 во время вспышки SARS в 2002–2004 годах или из-за инфекции гриппа H1N1, на основании чего некоторые исследователи полагают, что SARS-CoV-2 является еще одним возбудителем, способным вызывать развитие ЛАГ в будущем [8, 28]. Нарушение регуляции легочного иммунного ответа, такое как подавление экспрессии рецептора АПФ-2, а также измененные адаптивные иммунные ответы, являются потенциальными патофизиологическими механизмами развития ЛАГ при COVID-19 [26, 27].

ЛАГ поражает как женщин, так и мужчин любого возраста, при этом повышенное сопротивление легочных сосудов приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и смерти. Средняя выживаемость пациентов с ЛАГ составляет 2,8 года с момента постановки диагноза (3-летняя выживаемость: 48%) при отсутствии лечения [5, 31]. Даже при доступных в настоящее время методах лечения только 58–75% пациентов с ЛАГ выживают в течение 3 лет [5].

В патогенезе развития легочной артериальной гипертензии эндотелиальная дисфункция играет одну из основополагающих ролей, приводящей в конечном итоге к ремоделированию сосудов [29, 31]. Современные теории патогенеза легочной гипертензии фокусируются на нарушении баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами и развитию вазоконстрикции, в результате чего образуется порочный круг, когда повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации [5, 31].

В основе этих прогрессирующих легочных сосудистых дефектов лежит нарушение трех основных сигнальных путей: оксида азота (NO), простаглицлина (PGI₂) и тромбоксана A₂ (TXA₂), и эндотелина-1 (ET-1) [5, 22]. Все три процесса играют важную роль в процессе ремоделирования сосудов легких.

ET-1 является ключевым медиатором ЛАГ, вызывая патологические изменения в легких, которые приво-

дят к ремоделированию легочных сосудов [6]. Эффекты ET-1 опосредуются двумя подтипами рецепторов ET, ETA и ETB, с которыми ET-1 связывается с высоким сродством [6]. Рецепторы ETA находятся в гладкомышечных клетках, а рецепторы ETB расположены как в эндотелиальных клетках, так и в гладкомышечных клетках. ET-1, высвобождаемый из эндотелия, действует в основном на лежащие в основе гладкомышечные клетки, вызывая сужение и пролиферацию сосудов. Кроме того, ET-1 действует на фибробласты, вызывая сокращение, пролиферацию и фиброз, а также на сам эндотелий, вызывая пролиферацию, расширение сосудов (через NO и PGI₂) и сужение сосудов (через тромбоксан A₂) [5, 6].

В целом, ЛАГ развивается в результате нарушения вазодилатации на фоне снижения продукции PGI₂ (дисрегуляция циклооксигеназы-2) и функции NO-синтазы (eNOS) с одновременным вазоконстриктивным и митогенным эффектами активированной системы передачи сигналов ET-1 [5].

Однако рядом клинических специалистов было высказано предположение, что эндотелиальная дисфункция с ее тромботическими последствиями, наблюдаемая в гипервоспалительной фазе COVID-19, не так тяжело протекает у пациентов с ЛАГ, поскольку у них уже имеется предшествующая эндотелиальная дисфункция [1, 3].

В начале пандемии в различных пульмонологических сообществах высказывались предположения о низком риске развития тяжелой формы COVID-19 для пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [3]. Как ни странно, специализированные центры по лечению пациентов с ЛАГ в районах, сильно пострадавших от пандемии, не наблюдали значительного увеличения количества пациентов с COVID-19 на фоне уже имеющейся ЛАГ, как они ожидали [3]. Было выдвинуто несколько возможных объяснений данного факта. В первую очередь рассматривалась версия, когда механизмы, специфичные для ЛАГ, способны профилировать инфицирование COVID-19. Эти предположения были подтверждены результатами вскрытия умерших от SARS-CoV-2, и выявлением пораженных эндотелиальных клеток с сопутствующим повреждением сосудов в виде тромбоза и воспаления. В дополнение к патологическим особенностям эндотелиита при COVID-19 известно, рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2), как компонент ренин-ангиотензиновой системы, важен не только для проникновения коронавируса в клетки, но и для его репликации [3, 18, 19]. В свою очередь, АПФ-2, который является ключевым для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, подавляется при ЛАГ.

На текущий момент остается неясным, является ли снижение АПФ-2 при ЛАГ защитным фактором от инфицирования SARS-CoV-2, или напротив, может способствовать повреждению легких при болезни COVID-19. Учитывая тенденцию SARS-CoV-2 инфицировать эндотелий, также было высказано предположение, что аномальный эндотелий в ремоделированных артериях пациентов с ЛАГ может ограничивать репликацию вируса и подавлять цитокиновый ответ, вызванный SARS-CoV-2 [3, 20].

С другой стороны, у пациентов с ЛАГ нарушена сердечно-легочная функция, что может увеличить их риск смерти в случае заражения SARS-CoV-2, в связи с чем эксперты опасаются создавать ложное чувство безопасности для этих пациентов [23].

Другая выдвинутая гипотеза заключалась в том, что, возможно, терапия, направленная на лечение ЛАГ, может иметь некоторый защитный эффект против COVID-19 за счет улучшения функции эндотелия. Ряд исследований показал перекрестную связь между эндотелиновой системой и ренин-ангиотензиновой системой. Фактически, эндотелин-1 может подавлять экспрессию АПФ-2 в эпителиальных клетках легких, тогда как антагонисты рецепторов эндотелина ингибируют вызванное ангиотензином II сужение сосудов и повреждение легких. Другие исследования показали, что ангиотензин ослабляет действие эндотелина-1 на эндотелиальные клетки, в основном на воспаление и рост. Эндотелин-1 активируется при ЛАГ, и антагонисты рецепторов эндотелина, часто используемые для лечения ЛАГ, могут быть полезны при лечении повреждения легких COVID-19 [3, 21].

Учитывая большой интерес к данной проблеме и значительное количество пациентов с ССЗ, мы рассмотрели один из клинических случаев течения COVID-19-пневмонии у пациента с уже имеющейся ЛАГ.

Описание клинического случая

81-летний пациент, женщина, с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом в виде постоянной формы фибрилляции предсердий (нормосистолический вариант), 6 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, гипертонической болезни 3 ст., ишемическим инсультом в бассейне ЛВСА от 2015 года без последствий, и ХСН 2 ф.кл NYHA. Также у пациентки имеются сопутствующие заболевания в виде ожирения III степени, дислипидемии и варикозного расширения вен нижних конечностей.

Изначально у пациентки была зафиксирована ЛГ II группы (из-за заболеваний левых отделов сердца) на основании данных эхокардиографии от 2018 года.

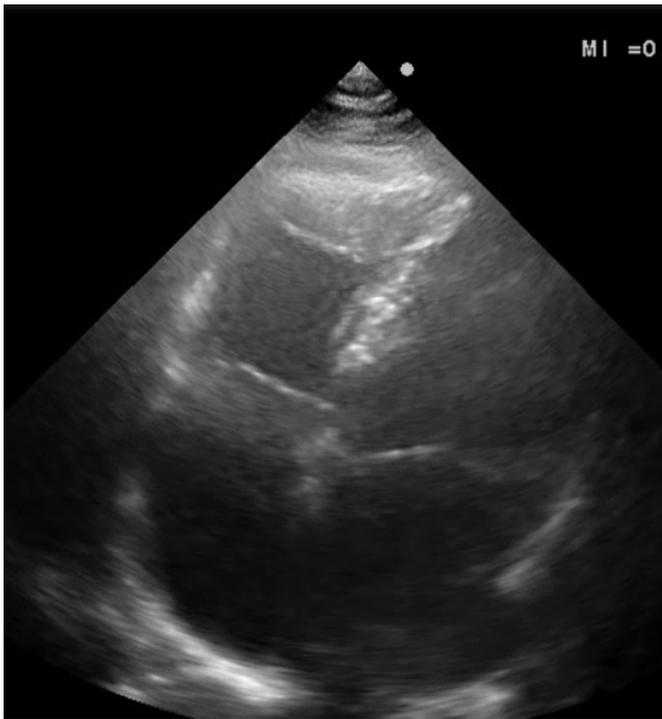


Рис. 1

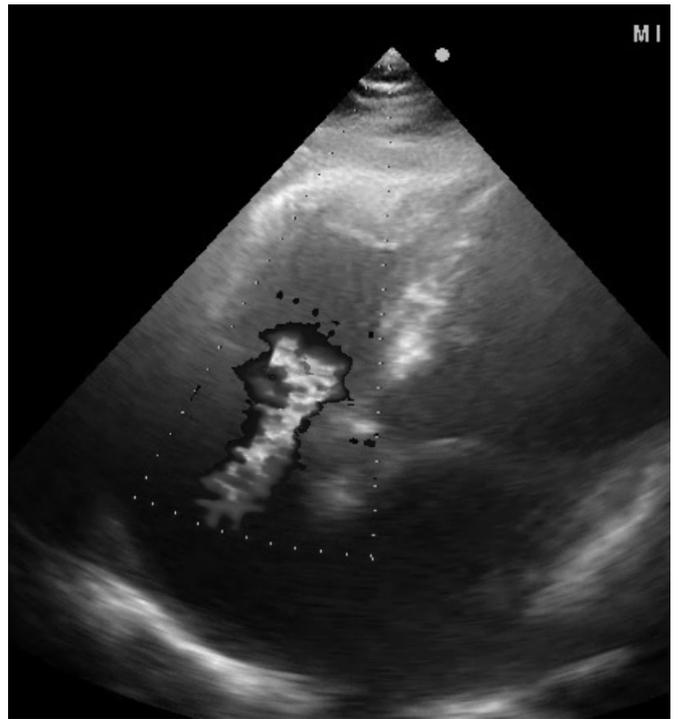


Рис. 2

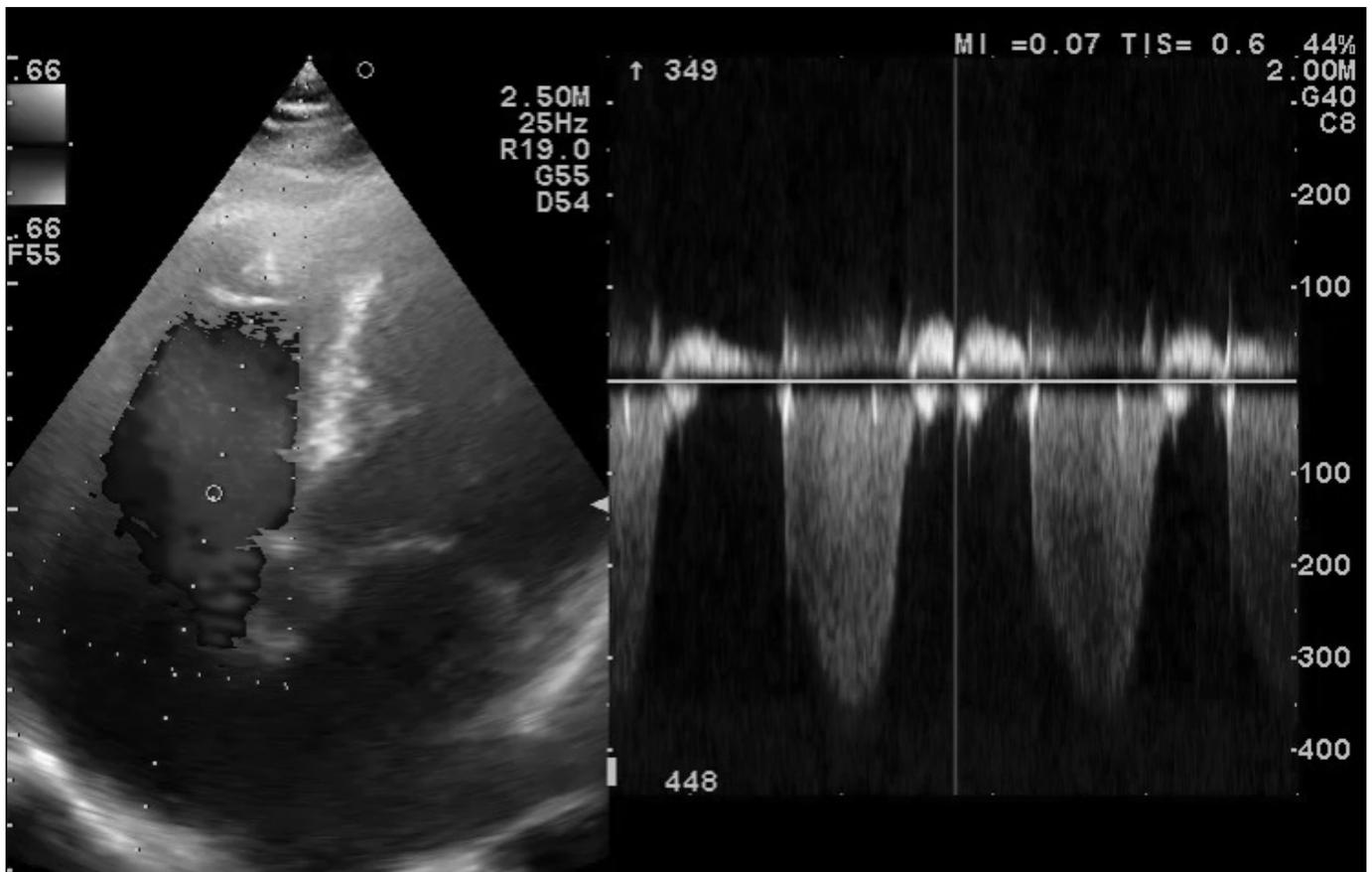


Рис. 3

Показатели эхокардиографии включали в себя оценку сократительной способности ЛЖ, соотношения правых и левых камер, степень трикуспидальной регургитации и показателей давления в ЛА.

Фракция выброса ЛЖ в 2018 году составляла 54.0%, что расценивалось как нормальная сердечная сократимость. Систолическое давление в легочной артерии составляло 66,6 мм.рт.ст. на основании скорости трикуспидальной регургитации, диаметра и коллапса нижней полой вены (рис. 1–3).

Уровень NTproBNP в 2018 году составлял 4207 пг / мл, в январе 2020 данный показатель был равен 510.8 пг/мл.

Пациентка с 2018 года постоянно получала следующее лечение: β -адреноблокатор, иАПФ, спиронолактон, статины, петлевые диуретики, антикоагулянты, антагонист рецепторов эндотелина-1. На фоне данного лечения состояние пациентки на всем протяжении периода наблюдения сохранялось стабильным, каких-либо сердечно-сосудистых событий не было зафиксировано.

Пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение по поводу тяжелой пневмонии COVID-19 в апреле 2021, с момента поступления получала низкопоточную кислородную поддержку через назальные канюли. В рамках лечения были назначены цефтриаксон, фавипиравир, дексаметазон и низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах, на КТ-ангиографии выявлены признаки правосторонней вирусной пневмонии 40%, КТ-2, какие-либо другие изменения со стороны легких/легочной артерии не определялись. Через 10 дней пациентка была выписана домой в удовлетво-

рительном состоянии. При выписке анализ ПЦР SARS-CoV-2 был отрицательным в носоглоточном мазке.

Через 1 месяц после выписки пациентка явилась на плановый амбулаторный прием, повторно проведен анализ ряда лабораторных показателей (включая NTproBNP), эхокардиография, электрокардиограмма, УЗДС вен нижних конечностей для оценки возможных осложнений пневмонии COVID-19. Согласно результатам лабораторных исследований, уровень NTproBNP составил 579.2 пг/мл. Признаки декомпенсации сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома отсутствовали (включая показатель NT-proBNP, тропонина-T и данные ЭКГ). При проведении эхокардиографии была подтверждена нормальная функция левого желудочка (фракция выброса ЛЖ составила 61.7%), повторно выявлены изменения правых камер, без существенной динамики в сравнении с данными 2018 года. На основании скорости трикуспидальной регургитации, диаметра и коллапса нижней полой вены повторно измерено систолическое давление в легочной артерии, составило 66,4 мм.рт.ст. При исследовании вен нижних конечностей проходимость глубоких и поверхностных вен не была нарушена.

В данном случае не было зафиксировано ухудшения течения ЛАГ, декомпенсации сердечной деятельности и признаков тромбоза, хотя ввиду ассоциации COVID-19 с коагулопатией и микрососудистым поражением различной локализации появление такого рода осложнений при COVID-19 может быть вполне обоснованным.

Все представленные выше факты указывают на то, что вероятность более легкого течения COVID-19 инфекции на фоне имеющейся ЛАГ, является достаточно высокой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avellanas Chavala M.L. Pulmonary arterial hypertension and COVID-19 DOI: 10.1016/j.medic.2020.05.006
2. Yuichiro J. Suzuki 1, Sofia I. Nikolaienko 2, Nataliia V. Shults 3, Sergiy G. Gychka COVID-19 patients may become predisposed to pulmonary arterial hypertension, Med Hypotheses. 2021 Feb;147:110483. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110483. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33444904 PMCID: PMC7787059 DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110483
3. Samar Farha, Gustavo A. Heresi. COVID-19 and Pulmonary Arterial Hypertension: Early Data and Many Questions. 202008–1014 ED PubMed: 33258672
4. Christel van Dongen. Unusually Rapid Development of Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure after COVID-19 Pneumonia.
5. Norris S.H. Lan, Benjamin D. Massam, Sandeep S. Kulkarni, and Chim C. Lang. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment Diseases. 2018 Jun; 6(2): 38. Published online 2018 May 16. doi: 10.3390/diseases6020038
6. Olivier Sitbon, Nicholas W. Morrell. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. European Respiratory Review 2012 21: 321–327; DOI: 10.1183/09059180.00004812
7. Horn E.M., Chakinala M., Oudiz R., Joseloff E., Rosenzweig E.B. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? Pulm Circ 2020;10:2045894020922799.
8. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al. Pulmonary vascular endothelitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. N Engl J Med 2020;383:120–128.
9. Calabrese F., Pezzuto F., Fortarezza F., Hofman P., Kern I., Panizo A., et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. Virchows Arch 2020;477:359–372.

10. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–454.
11. Zhang J., Dong J., Martin M., He M., Gongol B., Marin T.L., et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of angiotensin-converting enzyme 2 in endothelium mitigates pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:509–520.
12. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875–879.
13. Jia H. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease. *Shock* 2016;46:239–248.
14. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–1418.
15. Zhang H., Li Y., Zeng Y., Wu R., Ou J. Endothelin-1 downregulates angiotensin-converting enzyme-2 expression in human bronchial epithelial cells. *Pharmacology* 2013;91:297–304.
16. Wenzel R.R., Rütthemann J., Bruck H., Schäfers R.F., Michel M.C., Philipp T. Endothelin-A receptor antagonist inhibits angiotensin II and noradrenaline in man. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:151–157.
17. Yusuf H., Montezano A.C., Callera G.E., Cat A.N.D., Santos R.A., Castro C.H., et al. Angiotensin 1–7 attenuates endothelin-1-induced endothelial cell inflammation and growth through nitric oxide production and activation of Mas and endothelinB receptors [abstract]. *Hypertension* 2012;60: A258.
18. Chen L., Liu P., Gao H., Sun B., Chao D., Wang F., et al. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing. *Clin Infect Dis* 2004;39:1531–1535.
19. Keyaerts E., Vijgen L., Chen L., Maes P., Hedenstierna G., Van Ranst M. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int J Infect Dis* 2004;8:223–226.
20. Akerström S., Mousavi-Jazi M., Klingström J., Leijon M., Lundkvist A., Mirazimi A. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2005;79:1966–1969.
21. Zamanian R.T., Pollack C.V. Jr, Gentile M.A., Rashid M., Fox J.C., Mahaffey K.W., et al. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with vasoreactive idiopathic pulmonary arterial hypertension and COVID-19 infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:130–132.
22. Alvarez R.A., Berra L., Gladwin M.T. Home nitric oxide therapy for COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:16–20.
23. Fernandes T.M., Papamatheakis D.G., Poch D.S., Kim N.H. Letter to the editor regarding “could pulmonary arterial hypertension patients be at lower risk from severe COVID-19?”. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020925761.
24. Archer S.L., Sharp W.W., Weir E.K. Differentiating COVID-19 pneumonia from acute respiratory distress syndrome and high altitude pulmonary edema: therapeutic implications. *Circulation* 2020;142:101–104.
25. Lee J.D., Burger C.D., Delossantos G.B., Grinnan D., Ralph D.D., Rayner S.G. et al. A survey-based estimate of COVID-19 incidence and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impact on the process of care. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1576–1582.
26. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30937–5.
27. Steinberg B.E., Goldenberg N.M., Lee W.L. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: a review of mechanisms and methods. *Antivir Res*. 2012;93(1):2–15. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.10.01
28. Goeijenbier M., van Wissen M., van de Weg C., Jong E., Gerdes V.E., Meijers J.C., et al. Review: viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680–1696. doi: 10.1002/jmv.23354.
29. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
30. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol*. 2003;196(3):430–443. doi: 10.1002/jcp.10333.
31. Gage B.F., Andrade A. ACP Journal Club. Various risk stratification schemes predict ischemic stroke and bleeding in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 16;157(8): JC4–13. doi: 10.7326/0003–4819–157–8–201210160–02013. PubMed ID: 23070515
32. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Клинические рекомендации, 2013

© Вишнева Елена Михайловна (e.m.vishneva@mail.ru),

Егорова Екатерина Александровна (kaat333@mail.ru), Вишнева Ксения Алексеевна (kv.vishneva@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»