

Персонализированный подход к диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Этап диагностики

Е. А. Праскурничий, О. И. Морозова

Часть 1

Фибрилляция предсердий (ФП), или «мерцательная аритмия», представляет собой наджелудочковую тахикардию, наиболее распространенную в клинической практике. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении, ФП остается одной из основных причин возникновения инсульта, сердечной недостаточности (СН), внезапной сердечной смерти, преждевременной деменции. Число пациентов с ФП растет ежегодно, что связано не только с улучшением выявления скрытых форм аритмии, увеличением средней продолжительности жизни, но и с распространением ассоциированных состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ), СН, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП). Таким образом, ФП является серьезной проблемой для современной медицины, которая вносит свой значительный вклад в снижение качества жизни, инвалидизацию и смертность населения. Часто скрытое течение аритмии, особенно у пожилых лиц, приводит к поздней постановке диагноза. Тогда диагноз ФП ставится уже на фоне случившихся осложнений: инсульта, транзиторной ишемической атаки, массивных тромбоэмболий. Своевременная диагностика позволила бы вовремя начать лечение заболевания. Это не только предотвратило бы развитие осложнений, но и прогрессирование ФП от стадии, легко поддающейся лечению, к состоянию, рефрактерному к терапии. Ранняя диагностика ФП и выбор правильной тактики лечения пациентов остаются наиболее актуальными проблемами на сегодняшний день [1, 2].

Эпидемиология и прогноз ФП

Частота ФП в популяции достигает 1–2%. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Распространенность ФП увеличивается с возрастом — от < 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет. Предполагается, что по мере старения населения на протяжении последующих 50 лет это количество удвоится. По данным Global Burden of Disease Study от 2010 г. в мире около 33,5 млн человек страдает ФП. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, в США — около 2,2 млн человек, в России — 2,5 млн человек [3–5].

ФП независимо ассоциируется с двукратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и полуторагодовым увеличением среди мужчин [6]. ФП приводит к пятикратному повышению риска инсульта, трехкратному — сердечной недостаточности и двукратному — преждевременной деменции. Летальность при ишемическом инсульте у больных с ФП в 2 раза выше, чем у лиц, не страдающих данной патологией [1]. Летальность может быть в значительной степени снижена при помощи антикоагулянтной терапии, в то время как остальные методы лечения, основанные на принципах современной доказательной медицины, не выявили своего преимущества в уменьшении риска смерти от других сердечно-сосудистых причин (декомпенсация СН, внезапная смерть) [7].

Этиология и патофизиологические аспекты ФП

ФП является сложным, полиэтиологичным заболеванием. В его развитие определенный вклад вносят гемодинамические факторы, нейровегетативные и гуморальные влияния, сопровождающиеся сложными взаимодействиями на различных уровнях. Основными факторами риска развития ФП являются возраст и наличие органических заболеваний сердца. Значительную роль в развитии пароксизмов ФП играют различные внешние провоцирующие факторы. Их действие может проявиться даже у пациентов с отсутствием сочетанных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Такой вариант аритмии называется изолированной или идиопатической ФП [8].

ФП часто ассоциируется с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти заболевания могут служить этиологическими факторами возникновения аритмии, создавать субстрат для ее сохранения и прогрессирования. К ним относятся как функциональные расстройства, так и структурные заболевания сердца. Под структурными заболеваниями сердца понимают различные анатомические и патологические состояния приобретенного или врожденного характера, касающиеся миокарда, перикарда, клапанного аппарата и крупных сосудов сердца [9]. Такие состояния, как гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, перикардиты, АГ и поражения клапанного аппарата сердца, приводят к растяжению предсердий и возникновению диастолической дисфункции. Они вызывают медленное структурное ремоделирование желудочков и предсердий, являются причиной расстройства вегетативной иннервации сердца.

Острый инфаркт миокарда может являться причиной ФП. Патолого-анатомические исследования показали, что ФП, развивающаяся во время острого инфаркта миокарда, чаще всего связана с коронарной окклюзией проксимальнее артерии синусового узла [10]. В то время как этиологическая роль острого инфаркта миокарда в

возникновении ФП является бесспорной, мнения в отношении роли хронической ИБС противоречивы. Исследование The Coronary Artery Surgery Study, проведенное среди более чем 18 000 пациентов, прошедших коронарную ангиографию, обнаружило распространенность устойчивой ФП лишь у 0,6%. Лица, страдающие ФП, были старше, имели митральную регургитацию или сердечную недостаточность [11]. Во Фремингемском исследовании выявлено, что именно эти факторы риска были доминирующими у пациентов с ИБС, у которых развивалась ФП [3]. Данные аутопсий также не последовательны в отношении роли сердечной недостаточности как причины ФП [12], однако очень согласованы с представлением о роли поражения митрального клапана в развитии ФП. Это нарушение ритма наблюдалось у почти 40% пациентов с митральным стенозом и у 75% больных с митральной регургитацией [13]. ФП может развиваться на более поздних стадиях пороков аортального клапана [14].

В течение длительного времени ревматические клапанные пороки сердца были самой частой причиной ФП. В наши дни, когда ревматические заболевания сердца стали редки в развитых странах, около 75% случаев ФП имеют место у пациентов с системной гипертензией, ИБС или СН [15].

ФП часто регистрируется у пациентов с предсердной тахикардией (ПТА), при синдроме слабости синусного узла (СССУ), у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС). Имплантация по поводу полной поперечной блокады (ППБ) сердца однокамерными ЭКС приводит к потере атриовентрикулярной синхронизации, что может индуцировать структурные изменения в предсердиях, которые становятся причиной ФП [16].

Некоторые специфические заболевания также могут служить триггером или инициировать ФП. Среди них следует отметить: алкогольное опьянение, нарушения функции щитовидной железы, операции на сердце, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, желудочно-кишечную геморрагию, легочную тромбоэмболию, гипотермию, электролитные нарушения, повышенную нервозность больного [17]. СД, требующий лечения, отмечается у 20% пациентов с ФП и может способствовать поражению предсердий [18]. СД увеличивает риск возникновения ФП в полтора-два раза [3]. Отмечена связь курения, хронической инфекции, избыточной массы тела, апноэ во сне и других факторов с ФП. Описаны случаи аллергических реакций, которые сопровождалась возникновением пароксизма ФП, в частности на тираминсодержащие продукты (сыр, красное вино, йогурт, бананы, шоколад и др.). В последнее время все больше внимания уделяется гипотезе генетической детерминированности ФП. На сегодняшний момент описаны несколько возможных генов и локусов хромосом, ответственных за развитие ФП [19].

Для возникновения устойчивой ФП необходимо наличие трех составляющих: 1) пусковых, так называемых триггерных факторов аритмии; 2) аритмогенного субстрата аритмии, обеспечивающего самостоятельное поддержание ФП, а также 3) индивидуальных модулирующих влияний, повышающих восприимчивость аритмогенного субстрата к триггерным факторам ФП [20].

В подавляющем большинстве случаев (95%) триггерным фактором ФП является патологическая высокочастотная электрическая активность (эктопический фокус) в устьях легочных вен, отражением которой на электрокардиографии (ЭКГ) является частая ранняя предсердная экстрасистолия и/или пробежки предсердной тахикардии. Ткань устья легочных вен характеризуется более коротким рефрактерным периодом и резкими изменениями ориентации волокон кардиомиоцитов. В настоящее время описано несколько зон наиболее типичного расположения патологических эктопических очагов в предсердиях: в правом предсердии — это синоатриальная область, устье коронарного синуса, правое ушко и устья полых вен. К электрофизиологическим механизмам очаговой активности помимо триггерной активности эктопического фокуса относят циркуляцию возбуждения (re-entry). Таким образом, существуют два вида взаимодействия эктопических фокусов и ФП: фокус индуцирует пароксизм ФП и поддерживает его высокочастотной импульсацией («focal driver»), или фокус только индуцирует эпизод ФП, который поддерживается другими механизмами («focal trigger»), механизмом re-entry. Не исключено, что возможны и другие варианты взаимоотношений триггеров и ФП [16, 20].

Аритмогенный субстрат ФП представляет собой структурно и функционально измененный (ремоделированный) миокард предсердий, обеспечивающий стойкое самостоятельное поддержание аритмии. Структурные заболевания сердца приводят к патофизиологическим изменениям миокарда, предшествующим развитию ФП. АГ и СН на сегодняшний день остаются самыми эпидемиологически значимыми состояниями, приводящими к медленному, но прогрессирующему ремоделированию желудочков и предсердий. Развитие ФП и резистентность аритмии к лекарственному и интервенционному лечению, как правило, определяются выраженностью процессов ремоделирования предсердий. Результатом структурного ремоделирования является электрическая диссоциация: различие между мышечными пучками по их проводимости (локальная неоднородность проводимости) и депрессия процессов реполяризации, что способствует инициированию и сохранению ФП. Именно этот электроанатомический субстрат делает возможным запуск нескольких малых очагов циркуляции возбуждения (микро-re-entry), которые стабилизируют аритмию, а также обеспечивает поддержание длинноволновых петель [3, 20–21].

Как при очаговых механизмах, так и при механизме re-entry у большинства больных с пароксизмальной формой ФП удается выявить локальные источники аритмии, в то время как у пациентов с персистирующей или постоянной формой ФП участки повышенной активности распределяются по всем предсердиям и подобные попытки часто остаются безуспешными [18, 20].

В развитии пароксизма ФП существенную роль играет вегетативная нервная система, которая относится к наиболее частым индивидуальным модулирующим влияниям. Дисбаланс вегетативных влияний на миокард предсердий способствует активации «спящего» аритмогенного субстрата ФП в ответ на действие триггерного фактора. Хорошо известно, что вагусные и симпатические влияния модулируют электрофизиологические характеристики предсердных клеток (длительность потенциала действия, рефрактерность и скорость проводимости) [20, 22]. В зависимости от характера нарушений автономной регуляции работы сердца выделяют так называемую «вагусную» форму ФП (аритмия возникает преимущественно во время сна или после переизбытка, при резких наклонах или поворотах туловища, а также любых других факторах, усиливающих парасимпатические влияния на сердце), а также так называемую «гиперадренергическую» форму аритмии (ФП возникает преимущественно в момент физической нагрузки, при стрессе, резком испуге и других состояниях, сопровождающихся повышением симпатических влияний на сердце). В некоторых случаях «гиперадренергическая» форма ФП может быть проявлением других патологий, таких как гипертиреозидизм или феохромоцитома. В качестве модулирующего влияния могут также выступать нарушения электролитного обмена (гипокалиемия), преходящая ишемия миокарда и проаритмическое действие лекарственных препаратов [2, 20].

Координированной систолы предсердий при ФП не происходит. Импульсы охватывают отдельные мышечные волокна и их группы, вызывая хаотическое сокращение волокон миокарда предсердий. За счет этого снижается предсердный вклад в наполнение желудочков. Беспорядочная активация желудочков при ФП проявляется нерегулярными, учащенными сердечными сокращениями. Частота желудочковых сокращений (ЧЖС) при ФП может варьировать в достаточно широких пределах и зависит от рефрактерного периода АВ-соединения. У нелеченых пациентов в покое этот период составляет около 500 мс (ЧЖС ~ 120 уд./мин). При увеличении симпатических влияний и физической нагрузке ЧЖС может увеличиваться до 160 уд./мин. Это приводит к гемодинамическим нарушениям и снижению сердечного выброса приблизительно на 5–20%. Данные нарушения гемодинамики предрасполагают к развитию или усугублению уже существующей сердечной недостаточности [23, 24].

Диагностика и предикторы ФП

ФП может проявляться интенсивно и умеренно выраженными симптомами или протекать бессимптомно. Она может манифестировать как ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, как сердечная недостаточность или гемодинамический коллапс. Примерно треть пациентов, чаще пожилые лица, испытывают бессимптомные, самоликвидирующиеся эпизоды аритмии до первой постановки диагноза ФП. Клинические симптомы, такие как нерегулярный пульс, ощущения сердцебиения или одышка, должны вызывать подозрение на ФП [17]. Умеренные или выраженные симптомы при эпизодах аритмии возможно оценить с помощью шкалы EHRA (табл.). Классификация симптомов помогает оценить врачу необходимость в тех или иных терапевтических вмешательствах, особенно при определении стратегии ведения конкретного больного.

Модифицированная шкала EHRA		
Класс EHRA	Проявления	Описание
I	«Симптомов нет»	ФП не вызывает симптомов
IIa	«Легкие симптомы»	Нормальная повседневная деятельность не нарушается от симптомов, связанных с ФП
IIb	«Средневыраженная» симптоматика	Ощущения, связанные с ФП, беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается
III	«Выраженные симптомы»	Нормальная повседневная активность нарушается из-за симптомов, вызванных ФП
IV	«Инвалидизирующие симптомы»	Нормальная повседневная активность невозможна

Необходимо уточнить частоту и продолжительность приступов аритмии, ритмичность пульса во время приступов, провоцирующие факторы, наличие других заболеваний, злоупотребление алкоголем и наследственность по данному заболеванию. Частота пульса обладает 94% чувствительностью и 72% специфичностью для постановки диагноза ФП [25]. Предполагаемая на основании клиники, исследования характеристик пульса аритмия должна быть подтверждена с помощью 12-канальной электрокардиографии соответствующей длительности и качества. Однако нормальные результаты ЭКГ в покое не могут полностью исключить ФП, электрокардиография может не уловить пароксизм аритмии. При сохранении клинических подозрений необходимо суточное ЭКГ-мониторирование. Более активное и длительное мониторирование ЭКГ (72 часа и более или ежедневные кратковременные записи) обосновано при выраженных симптомах (класс IV по шкале EHRA), у больных с повторными обмороками и возможными показаниями к использованию антикоагулянтов (особенно после криптогенного инсульта). У некоторых пациентов для подтверждения диагноза возможна имплантация безэлектродных петлевых регистраторов, которые позволяют ежедневно мониторировать ЭКГ в течение 2 лет и

более [26]. Последний метод не имеет широкого применения в практической медицине.

С клинической точки зрения, с учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная, или хроническая. У одного и того же больного с длительным анамнезом аритмии на различных этапах естественного течения заболевания могут наблюдаться различные формы ФП, а также их сочетания. При этом в диагнозе указывается та форма аритмии, которая послужила поводом для госпитализации или проведения тех или иных манипуляций. ФП стремится к прогрессированию от коротких и редких эпизодов до более частых и длительных атак. С течением времени у большинства больных развивается устойчивая форма ФП. Только у небольшой части пациентов при отсутствии адекватной терапии будет сохраняться пароксизмальная форма ФП в течение нескольких десятилетий (2–3% пациентов) [18, 20].

В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению предикторов ФП. Выявление этих предвестников аритмии требует раннего вмешательства и соответствующего лечения для того, чтобы предотвратить прогрессирование и развитие заболевания. Несмотря на большое разнообразие причин развития данного заболевания и понимание электрофизиологических механизмов аритмии, к настоящему времени еще не найден «идеальный» маркер, обладающий максимальной прогностической способностью относительно возникновения аритмии, ее прогрессирования и развития осложнений. На поиск предикторов ФП направлено огромное количество исследований последних лет.

Немалый интерес представляет изучение ЭКГ-маркеров для прогнозирования рецидивирования ФП, а также эхокардиографические предикторы ФП. ЭКГ в 12 отведениях может быть методом, помогающим выявить электрофизиологические изменения, которые являются промежуточным звеном на пути к развитию ФП. Для идентификации электрокардиографических предикторов возникновения ФП было проведено немало исследований. В качестве возможных предикторов возникновения ФП рассматриваются такие показатели ЭКГ, как длительность интервала PQ, длительность зубца P, ось зубца P во фронтальной плоскости, а также так называемый «терминальный индекс» — произведение амплитуды и длительности отрицательной фазы зубца P в отведении V1. Увеличение терминального индекса более 0,04 мм/сек традиционно считают признаком увеличения левого предсердия, однако оно может отражать и замедление межпредсердного проведения [27, 28]. Длительность, площадь и высокая дисперсия зубца P (разница между самым широким и узким зубцами P), предсердные экстрасистолы и аномальная ось зубца P ассоциируются с риском развития ФП. При изучении морфологической изменчивости зубца P за два часа, предшествующие началу пароксизмальной ФП, было показано, что фрагментация и площадь зубца P проявляют более высокую изменчивость перед приближением пароксизма ФП [29].

Электрическое ремоделирование при ФП затрагивает как предсердия, так и желудочки сердца. В связи с этим предпринимались попытки использовать для прогнозирования развития ФП ЭКГ-показатели, характеризующие де- и реполяризацию желудочков. Особое внимание уделялось интервалу QT. В некоторых исследованиях (ARIC, CHS и ABC) удлинённый интервал QT предсказывал примерно двукратное увеличение риска ФП. Результаты, касающиеся короткого интервала QT, были противоречивы. В качестве возможных ЭКГ-предикторов развития ФП рассматривались также признаки гипертрофии левого желудочка, в частности вольтажные критерии [27].

Всем пациентам с ФП рекомендуется проведение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Данное обследование не только выявляет структурную патологию сердца (клапанные пороки, наличие рубцовых изменений миокарда), оценивает размеры и функции (систолическую и диастолическую) желудочков и предсердий, помогает в определении дальнейшей тактики ведения пациентов, но и является значимым методом в прогнозировании возникновения и рецидивирования ФП. По данным Фрамингемского исследования наиболее значимыми предикторами ФП по ЭхоКГ являются размер левого предсердия (ЛП), размер левого желудочка (ЛЖ), толщина стенки ЛЖ и кальцификация митрального клапана. При увеличении ЛП на 5 мм риск ФП возрастает на 39%. Уменьшение на 5% показателя фракционированного укорочения ЛЖ увеличивает риск на 34%. Увеличение толщины стенки ЛЖ на 4 мм увеличивает риск ФП на 28%, а кальцификация митрального клапана удваивает риск. При этом фракция выброса (ФВ) ЛП не играет статистически достоверной роли [3, 30].

Комплексный учет таких показателей, как размер ЛП и величина ФВ ЛЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ, позволяет выделить лиц с повышенным риском развития тромбоза ушка левого предсердия (УЛП). У пациентов сочетанное снижение ФВ ЛЖ (в M-режиме) менее 50% с увеличением переднезаднего размера ЛП более 42 мм повышает риск тромбоза УЛП в 6,2 раза. Таким образом, комплексный учет этих показателей позволяет выделить лиц с повышенным риском тромбоза УЛП [31].

Чреспищеводная (ЧП) ЭхоКГ используется для более глубокой оценки клапанной патологии и исключения интракардиального тромбоза (особенно УЛП) перед кардиоверсией или катетерной аблацией. Широко известно, что ФП значительно повышает риск тромбоэмболических осложнений, прежде всего ишемического инсульта, за счет формирования тромбов в УЛП. Это объясняет все больший интерес исследователей к изучению кровотока в УЛП. По данным ряда авторов, увеличение размеров УЛП, снижение скорости кровотока и наличие феномена спонтанного контрастирования в УЛП повышают риск тромбоэмболий. В исследовании SPAF III у пациентов с ФП, имевших пиковую скорость кровотока (ПСК) в УЛП менее 0,2 м/с, риск ишемического инсульта был почти в три раза

выше, чем у пациентов с большей ПСК. Таким образом, снижение ПСК является независимым предиктором риска формирования тромба УЛП, а ЧП ЭхоКГ используется для стратификации больных ФП по риску развития инсульта, а также для подготовки к кардиоверсии [31].

Обследование пациентов с ФП, помимо регистрации ЭКГ в 12 отведениях и трансторакальной ЭхоКГ, включает в себя рентгенограмму органов грудной клетки, первичное лабораторное обследование (клинический анализ крови, уровень электролитов, тиреотропный гормон, функциональные печеночные и почечные анализы), а также по показаниям стресс-ЭхоКГ, ЭКГ под нагрузкой, коронарографию, ЧП ЭхоКГ, компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга. Возможен скрининг на наркотики и исследование сна, при подозрении на апноэ во сне [17, 26].

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали прогностическую значимость нейрогуморальных маркеров, маркеров воспаления, фиброза, повреждения миокарда относительно развития аритмии и ее осложнений.

Натрийуретические пептиды (маркеры миокардиального стресса) вырабатываются кардиомиоцитами в ответ на перегрузку давлением или объемом, а также под воздействием катехоламинов и вазопрессоров. Натрийуретические гормоны нашли широкое применение в клинической практике. Помимо первичной диагностики сердечной недостаточности и определения степени ее выраженности, доказана роль натрийуретических гормонов, а именно BNP и NT-proBNP, в прогнозировании больших кардиальных событий у пациентов с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и клапанной патологией [32]. Повышение уровня натрийуретических пептидов при ФП представлено во многих клинических исследованиях (ARISTOTLE и RELY), результаты которых продемонстрировали значимую корреляцию между повышением уровня NT-proBNP и риском развития ФП. Повышенный уровень NT-proBNP оказался независимым предиктором тромбоэмболических осложнений, кардиоваскулярных событий и летальности у пациентов с ФП, что позволяет использовать этот показатель для стратификации риска неблагоприятных событий наряду со шкалой CHA2DS2 VASc [33].

Маркеры повреждения миокарда, к которым относятся тропонины (в первую очередь кардиоспецифические изоформы: тропонин Т и тропонин I), также могут повышаться и иметь прогностическое значение при ФП [34]. По данным исследования GISSI-AF, сердечные тропонины могут рассматриваться в качестве независимого маркера возврата аритмии при пароксизмальной форме ФП так же, как NT-proBNP и MR-proANP [35].

Факторы, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции при ФП, неизвестны. При этом результаты многочисленных клинических исследований продемонстрировали повышение уровня таких показателей, как D-димер, фибринопептид А, комплекс «тромбин — антитромбин III», фрагменты протромбина-1 и протромбина-2, бета-тромбоглобулин, ингибитор активатора плазминогена-1 [32].

Одним из основных нейрогуморальных механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний признана активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Длительная активация РААС приводит в последующем к структурному и электрическому ремоделированию, что лежит в основе формирования и закрепления ФП. Активно изучается и влияние гиперальдостеронизма на развитие ФП. В рандомизированном исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) применение антагониста альдостерона снижало риск развития ФП у больных сердечной недостаточностью [36]. Таким образом, ингибирование РААС является обоснованным подходом в первичной и вторичной профилактике аритмии.

В исследованиях последнего десятилетия выявлена роль воспаления в патогенезе ФП. В качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний наиболее изучены такие маркеры воспаления, как острофазовые белки (высокочувствительный С-реактивный белок, амилоидный белок А), и регулирующие их синтез цитокины (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли и др.), изучается маркер фиброза галектин 3. По результатам нескольких клинических исследований, маркеры воспаления представлены в качестве независимого предиктора смерти у пациентов с ФП [37].

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Е. А. Праскурничий*, доктор медицинских наук, профессор

О. И. Морозова**, ¹

* **ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва**

** **ГБУЗ ДЦ № 5 ДЗМ, Москва**

¹ Контактная информация: printshopom@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.38.61.008

Персонализированный подход к диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Этап диагностики (часть 1)/ Е.
А. Праскурничий, О. И. Морозова
Для цитирования: Лечащий врач № 7/2019; Номера страниц в выпуске: 40-43
Теги: сердце, антикоагулянтная терапия, наджелудочковая тахикардия

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.