

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.313

Ортостатическая гипотония и фибрилляция предсердий: есть ли взаимосвязь?

О. Н. Антропова, И. В. Осипова, Г. Г. Ефремушкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Контактная информация:

Антропова Оксана Николаевна,
ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 40, Барнаул,
Россия, 656038.
Тел.: 8(3852)20–12–79.
E-mail: antropovaon@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
30.03.21 и принята к печати 22.06.21.*

Резюме

Ортостатическая гипотензия (ОГ), возможный маркер вегетативной дисфункции, отражает неспособность рефлекторных сердечно-сосудистых механизмов компенсировать падение венозного возврата в вертикальном положении, это проявление структурных и функциональных отклонений сердечно-сосудистой системы. Недооценивается тот факт, что ОГ имеет значительную прогностическую ценность, поскольку она связана со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Статья посвящена оценке взаимосвязей фибрилляции предсердий (ФП) и ОГ. Рассмотрены патогенетические механизмы ОГ, в том числе у пожилых пациентов. Продемонстрированы аргументы, подтверждающие взаимосвязь ОГ с ФП, цереброваскулярными осложнениями. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что нарушение ортостатического гемодинамического ответа следует рассматривать как новый фактор риска ФП. Необходимы исследования для дальнейшего и более детального изучения ассоциации ФП и ОГ, а также тактики ведения таких пациентов.

Ключевые слова: ортостатическая гипотензия, фибрилляция предсердий, вегетативная недостаточность, патофизиология

Для цитирования: Антропова О. Н., Осипова И. В., Ефремушкин Г. Г. Ортостатическая гипотония и фибрилляция предсердий: есть ли взаимосвязь? Артериальная гипертензия. 2021;27(4):409–414. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-409-414

Orthostatic hypotension and atrial fibrillation: is there a relationship?

O. N. Antropova, I. V. Osipova, G. G. Efremushkin
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:
Oksana N. Antropova, Altai State
Medical University,
40 Lenin street, Barnaul, Russia,
656038
Tel.: 8(3852)20-12-79.
E-mail: antropovaon@mail.ru

Received 30 March 2021;
accepted 22 June 2021.

Abstract

Orthostatic hypotension (OH), a possible marker of autonomic dysfunction, reflects the inability of reflex cardiovascular mechanisms to compensate for the fall in venous return in the upright position. This is a manifestation of structural and functional abnormalities of the cardiovascular system. Significance of the orthostatic hypotension is underestimated, while it is associated with all-cause mortality and cardiovascular disease. The article reviews the relationship between atrial fibrillation (AF) and OH. The pathogenetic mechanisms of OH are considered, including various subgroups, e. g. elderly patients. The article also discusses the relationship between OH, AF and cerebrovascular complications. Available evidence suggests that impaired orthostatic hemodynamic response should be considered as a new risk factor for AF. Further research is needed for better understanding of the association between AF and OH, as well as their management.

Key words: orthostatic hypotension, atrial fibrillation, autonomic failure, pathophysiology

For citation: Antropova ON, Osipova IV, Efremushkin GG. Orthostatic hypotension and atrial fibrillation: is there a relationship? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):409-414. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-409-414

Введение

В последние годы к ортостатической гипотензии (ОГ), до сих пор малоизученному проявлению сердечно-сосудистой вегетативной недостаточности, усилилось внимание эпидемиологов и клиницистов [1]. ОГ — довольно распространенное явление, ее частота увеличивается с возрастом от 5% до 30%. Достаточно большие когортные исследования показали, что ОГ предсказывает смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая инсульт и инфаркт миокарда, как у населения в целом, так и у пожилых людей [2, 3]. Эти данные подчеркивают важность распознавания ОГ как отдельной патофизиологической единицы и, возможно, как «синдрома», компонента более широкой сердечно-сосудистой дисфункции. Несмотря на наличие многочисленных данных об ассоциациях ОГ с нежелательными явлениями [4], точная природа

прогностической роли ОГ остается неясной. Более того, имеются доказательства причастности вегетативного тонуса как важного механизма, лежащего в основе фибрилляции предсердий (ФП), например, у пациентов с обструктивным апноэ во сне и артериальной гипертензией (АГ). Однако влияние ОГ на развитие ФП исследовано недостаточно [5].

В данном обзоре рассмотрены исследования взаимосвязей ФП и ОГ, использованы поисковые базы PubMed и Medscape за период 2017–2020 годов.

Определение и патофизиологические механизмы ортостатической гипотензии

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению обмороков [6], патологическое снижение артериального давления (АД) характеризуется прогрессирующим и устойчивым снижением систолического АД на 20 мм рт. ст. и более или диастоли-

ческого АД на 10 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным или снижением систолического АД < 90 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста. Эксперты рабочей группы полагают, что добавление абсолютного порогового значения систолического АД 90 мм рт. ст. является полезным, особенно у пациентов с систолическим АД в положении лежа < 110 мм рт. ст. Предложены диагностические критерии ОГ при переходе из положения сидя в положение стоя. Поскольку гравитационный стресс при данной пробе меньше, то и диагностический порог снижения АД также меньше: снижение систолического АД ≥ 15 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 7 мм рт. ст.

Обычно переход из положения лежа на спине в вертикальное положение сопровождается перераспределением внутрисосудистого объема крови, скоплением 300–800 мл венозной крови в нижних конечностях из-за силы тяжести. Это вызывает проходящее снижение венозного возврата, уменьшение сердечного выброса (до 40%) и, наконец, снижение уровня АД [1]. Как следствие, происходит активация рефлексов, регулирующих АД, которые исходят от барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты, что приводит к стимуляции симпатической системы и снижению активности парасимпатической системы, увеличиваются частота сердечных сокращений (ЧСС), венозный возврат, сердечная сократимость и тонус сосудов. Таким образом, уровень АД восстанавливается. Увеличение периферического сосудистого сопротивления является основным фактором восстановления АД, при этом увеличение ЧСС может действовать дополнительно. Эти компенсаторные реакции стабилизируют АД за секунды и обычно способны поддерживать АД в пределах нормальных значений. При длительном вертикальном положении активируются дополнительные механизмы: ренин-ангиотензин-альдостероновая система и повышенная секреция вазопрессина.

Нарушение механизмов адаптации к вертикальному положению на любом уровне может привести к ОГ, которая патофизиологически делится на два подтипа: нейрогенный и ненейрогенный. Нейрогенные ОГ развиваются при повреждении или дисфункции на уровне эфферентной части барорефлекторной дуги; это синдром нейродегенеративных заболеваний (множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, истинная вегетативная недостаточность), автономных нейропатий. Главный механизм ОГ у больных с автономной недостаточностью состоит в том, что при вставании имеет место неадекватно низкая акти-

вация автономной нервной системы, сопровождающаяся неспособностью повысить общее периферическое сопротивление сосудов как артериального, так и венозного отделов, а также неадекватно низким приростом ЧСС и снижением АД. Часто нейрогенная ОГ сопровождается локальной автономной недостаточностью, проявляющейся дисфункцией различных органов (мочевого пузыря, кишечника и половой системы).

Ненейрогенная ОГ развивается на фоне относительно интактной вегетативной нервной системы вследствие гиповолемии, ослабления деятельности сердца, приема ряда медикаментозных средств, перераспределения крови и оттока ее в избыточно расширившиеся кровеносные сосуды какого-нибудь крупного органа. Длительная иммобилизация и пребывание в невесомости также являются причинами ненейрогенных ОГ.

В норме снижение АД рефлекторно вызывает компенсаторное увеличение ЧСС. При нейрогенных ОГ вследствие поражения центральной или периферической нервной системы компенсаторное повышение ЧСС отсутствует или является незначительным. При ненейрогенных ОГ функция автономной нервной системы сохранена и компенсаторное повышение ЧСС выражено. Таким образом, измерение ЧСС в ходе ортостатического теста (обычно > 15 уд/мин) имеет решающее значение для дифференциального диагноза между нейрогенной и ненейрогенной [7].

Антигипертензивные средства (все типы), антидепрессанты и противопаркинсонические препараты могут вызывать ОГ из-за нарушения вегетативной реакции и гиповолемии и препятствовать компенсаторному ответу даже при наличии структурно нормальной вегетативной системы [8, 9]. Кроме того, АГ, независимо от статуса лечения, тесно связана с ОГ, поскольку лица с АГ также часто имеют дисфункцию вегетативной нервной системы, гипертрофию сердца и повышенную артериальную жесткость — условия, которые вместе или по отдельности притупляют реакцию сердечно-сосудистой системы на ортостаз [8].

Старение предрасполагает к ОГ, и у пожилых людей она заслуживает особого внимания. Несколько физиологических изменений, которые могут повлиять на правильную реакцию на ортостаз, могут быть связаны со старением [1]:

- у пожилых людей наблюдается нарушение чувствительности альфа-1-адренорецепторов, ослабляется реакция сердечного ритма, снижается чувствительность барорефлекса и функции вегетативной нервной системы в целом;
- жесткий миокард и сопутствующая диастолическая дисфункция сердца у пожилых людей уско-

ряют уменьшение ударного объема как результат уменьшения преднагрузки, вызванного ортостазом;

- артериальная жесткость может способствовать неадекватной вазоконстрикторной реакции;
- обезвоживание также часто встречается у пожилых людей из-за нарушения реакции на жажду и снижения способности почек для поддержания адекватного внутрисосудистого объема в случае уменьшения потребления жидкости.

Эти физиологические изменения могут привести к снижению внутрисосудистого объема, уменьшению ударного объема и притуплению хронотропного и сосудосуживающего ответа после вставания, что способствует ОГ.

Взаимосвязь ортостатической гипотензии с фибрилляцией предсердий, возможные механизмы

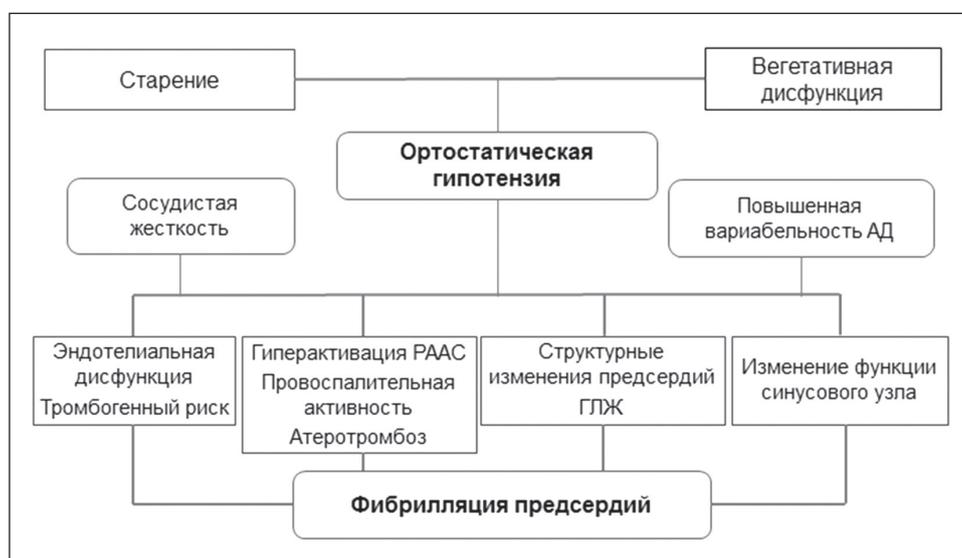
Исследования показали, что нынешнюю эпидемию ФП нельзя объяснить только старением, предшествующими или сосуществующими ССЗ, такими как ишемическая болезнь сердца, клапанная болезнь сердца или сердечная недостаточность, которые, в свою очередь, тесно связаны с традиционными факторами риска (курение, АГ, сахарный диабет и метаболический синдром) [2, 4, 5]. В последние годы в патогенезе ФП все больше внимания уделяется роли вегетативных расстройств [5].

В совокупности результаты трех проспективных когортных исследований [10–12] демонстрируют взаимосвязь ОГ с риском ФП в разных выборках и с разными средними значениями возраста. Так, средний возраст участников для когорт исследований Malmö составлял 46 лет, ARIC — 54 года,

а Framingham Heart Study — 72 года. Обнаружено, что связь между ФП и ОГ сохраняется после поправки на систолическое и диастолическое АД и лечение АГ.

Гемодинамические переменные были изучены у 1736 участников Framingham Heart Study в ходе многофакторного анализа с поправкой на возраст, пол, систолическое и диастолическое АД в положении сидя, ЧСС в состоянии покоя, рост, массу тела, курение в настоящее время. Результаты этого анализа свидетельствуют о том, что использование антигипертензивных препаратов, сахарный диабет, инфаркт миокарда или сердечная недостаточность в анамнезе, ОГ ассоциированы с 1,6-кратным повышением риска развития ФП. Причем наличие ОГ и ортостатическое снижение систолического АД были связаны с более высоким риском повторной ФП в моделях, скорректированных с учетом различных установленных факторов риска ФП [10]. Эти результаты согласуются с результатами популяционных исследований Malmö и ARIC study [11, 12]. В исследовании Malmö присутствие ОГ предсказывало долгосрочную заболеваемость ФП у лиц среднего возраста, причем преимущественно не имеющих ССЗ, но эта связь была выявлена только для пациентов с АГ [11]. В проспективном анализе ARIC обнаружили на 40% более высокий риск ФП среди людей с ОГ по сравнению с теми, у кого ОГ не было, независимо от нескольких потенциальных факторов риска. Сила этой ассоциации с ФП была аналогична ассоциации с сахарным диабетом или АГ [12]. Следует отметить, что в анализе Framingham Heart Study [10] наблюдались значительные различия во взаимосвязи между возрастом ≥ 70 лет и < 70 лет,

Рисунок. Патогенетические взаимосвязи ортостатической гипотензии и фибрилляции предсердий



Примечание: АД — артериальное давление; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

что отражает более высокую вероятность одновременного развития ФП и ОГ в более позднем возрасте. Это можно объяснить общими механизмами, такими как вегетативная дисфункция или жесткость артерий, что чаще встречается у пожилых людей и способствует риску развития ФП и ОГ.

Связь между ОГ и развитием ФП сложна (рис.). Были предложены определенные механизмы для объяснения ассоциаций ОГ с неблагоприятными исходами.

ОГ может вызывать частые эпизоды ишемии миокарда, мозга и почек из-за гипоперфузии, что в долгосрочной перспективе может привести к необратимым повреждениям. Ключевой концепцией является гипотеза о синергической взаимосвязи между ОГ, ФП и цереброваскулярными нарушениями. В исследовании пациентов с подозрением на транзиторную ишемическую атаку ОГ была связана с более высокой смертностью при впервые выявленной ФП [13]. Авторы предлагают для объяснения полученных результатов модель, которая предполагает, что ОГ увеличивает тромбогенный риск во время ФП, что, в свою очередь, увеличивает риск транзиторной ишемической атаки в большей степени по сравнению с отсутствием ОГ. Это подтверждается А. У. Shaikh и соавторами (2016) [14], которые считают, что ОГ связана с эндотелиальной дисфункцией и способствует жесткости артерий и впоследствии приводит к ФП [15]. Жесткость артерий связана с эндотелиальной дисфункцией и повышенным тромбогенным риском [16]; оба компонента связаны с ОГ и ФП. Таким образом, пациенты с ОГ и ФП имеют повышенную жесткость артерий; следовательно, более высокий тромбогенный риск по сравнению с пациентами без ОГ. У пациентов с ФП и подозрением на преходящую ишемическую атаку ОГ может повлиять на прогноз.

Существование ОГ, вариабельности АД и жесткости сосудов, по нашему мнению, представляет собой синдром с важными прогностическими последствиями. Некоторые данные также показывают, что ОГ возникает не изолированно, а в сочетании с вариабельностью АД и жесткостью артерий [17]. Результаты исследования А. Сметер и его коллег (2020) дают основания предположить, что лиц с ОГ в сочетании с вариабельностью АД и жесткостью сосудов следует рассматривать как группу высокого риска [18]. Признано, что вариабельность АД сама по себе является мощным независимым фактором риска ССЗ. Как ОГ, так и вариабельность АД могут быть связаны с вегетативной дисфункцией [19]. Поскольку ОГ связана с вариабельностью АД и отсутствием ночного снижения АД, это состояние, очевидно, имеет прогностическое значение.

Принято считать, что старение является независимым фактором риска жесткости сосудов. Но влияет ли это не только на АД, но и на ОГ? Исследование, проведенное у пожилых людей (возраст 80 лет), показало, что ОГ была связана с повышенной скоростью пульсовой волны, что позволяет рассматривать это состояние как сосудистую ригидность [18]. Кроме того, подтверждена взаимосвязь артериальной жесткости и повышенного пульсового давления с ОГ [20] и ФП [14].

Длительные и повторяющиеся ортостатические реакции могут привести к повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствуют сужению сосудов, вызывают протромботическое состояние, ускоряют атеросклероз или нарушение функции сердца и почек [3]. Кроме того, вегетативный тонус может напрямую модулировать активность синусового узла и привести к приступам пароксизмальной ФП [14].

Самые последние исследования позволили выдвинуть гипотезу о патологической модели субстрата предсердий. Старение и сосудистые факторы риска вызывают структурные изменения в клетках предсердий, которые приводят к неспособности клеток предсердий сокращаться, вызывая застой и, следовательно, повышая риск тромбоэмболии, что изменяет сердечно-сосудистые прогностические исходы [21]. Было показано, что ОГ в результате постурального снижения АД и склонность к ночной гипертензии могут привести к гипертрофии левого желудочка [1], которая является одной из основных структурных детерминант ФП.

Одно исследование продемонстрировало, что у пациентов с ОГ имеются повышенные уровни воспалительных биомаркеров в плазме крови [22], что может указывать на сложное взаимодействие между воспалением, вегетативной дисфункцией и атеротромбозом и потенциально может быть связано с патофизиологическим механизмом, лежащим в основе взаимосвязи между ОГ и ФП, другими ССЗ [23].

Выводы

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что нарушение ортостатического гемодинамического ответа следует рассматривать как новый фактор риска ФП. По-видимому, важные прогностические последствия ОГ реализуются при ее сосуществовании с вариабельностью АД и жесткостью сосудов. В настоящее время неизвестно, изменит ли применение методов лечения вегетативных расстройств и ОГ долгосрочный прогноз в отношении заболеваемости ФП, однако такие исследования являются перспективными.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, Dilaveris P, Georgiopoulos G, Sanidas E et al. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens*. 2019;21(5):546–554. doi:10.1111/jch.13521
- Pereira T. Orthostatic hypotension and cardiovascular events—closing the link? *J Clin Hypertens*. 2019;21(8):1228–1229. doi:10.1111/jch.13612
- Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848–860. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1084
- Min M, Shi T, Sun C, Liang M, Zhang Y, Bo G et al. Orthostatic hypotension and the risk of atrial fibrillation and other cardiovascular diseases: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Hypertens*. 2019;21(8):1221–1227. doi:10.1111/jch.13613
- Prasitlumkum N., Kewcharoen J., Angsubhakorn N. et al. Orthostatic hypotension is associated with new-onset atrial. *Indian Heart Journal*. 2019;(71):320e327. doi:10.1016/j.ihj.2019.07.009
- Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):130–194. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-130-194 [2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(7):130–194. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-130-194. In Russian].
- Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567–1582. doi:10.1007/s00415-016-8375
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883–1819. doi:10.1093/eurheartj/ehy037#supplementary-data/
- Venkata C, Ram S. The triad of orthostatic hypotension, blood pressure variability, and arterial stiffness: a new syndrome? *J Hypertens*. 2020;38(6):1031–1032. doi:10.1097/HJH.0000000000002411
- Ko D, Preis SR, Lubitz SA, McManus DD, Vasan RS, Hamburg NM et al. Relation of orthostatic hypotension with new-onset atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(5):596–601. doi:10.1016/j.amjcard.2017.11.036
- Fedorowski A, Hedblad B, Engstrom G, Smith JG, Melander O. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmo Preventive Project. *J Intern Med*. 2010;268(4):383–389. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02261
- Agarwal SK, Alonso A, Whelton SP, Soliman EZ, Rose KM, Chamberlain AM et al. Orthostatic change in blood pressure and incidence of atrial fibrillation: results from a bi-ethnic population based study. *PLoS One*. 2013;8(11): e79030. doi:10.1371/journal.pone.0079030
- Alex SM, Jatinder S, Minhas, Briana Coles et al. Clinical relevance of orthostatic hypotension in patients with atrial fibrillation and suspected transient ischemic attack. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(1):93–101. doi:10.1007/s40292-020-00363-4
- Shaikh AY, Wang N, Yin X, Larson MG, Vasan RS, Hamburg NM et al. Relations of arterial stiffness and brachial flow-mediated dilation with new-onset atrial fibrillation: the Framingham

Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(3):590–596. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07650

15. Milazzo V, Maule S, Di Stefano C, Tosello F, Totaro S, Veglio F et al. Cardiac organ damage and arterial stiffness in autonomic failure: comparison with essential hypertension'. *Hypertension*. 2015;66(6):1168–1175. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05913

16. Kallistratos M, Poulimenos L, Manolis A. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res*. 2018;128:322–326. doi:10.1016/j.phrs.2017.10.007

17. Ram C, Venkata S. The triad of orthostatic hypotension, blood pressure variability, and arterial stiffness: a new syndrome? *J Hypertens*. 2020;38(6):1031–1032. doi:10.1097/HJH.0000000000002411

18. Cremer A, Boutouyrie P, Laurent S, Gosse P, Tzourio C. Orthostatic hypotension: a marker of blood pressure variability and arterial stiffness: a cross-sectional study on an elderly population: the 3-City study. *J Hypertens*. 2020;38(6):1103–1109. doi:10.1097/HJH.0000000000002374

19. Milazzo V, Maule S, Di Stefano C, Tosello F, Totaro S, Veglio F et al. Cardiac organ damage and arterial stiffness in autonomic failure: comparison with essential hypertension. *Hypertension*. 2015;66(6):1168–1175. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05913

20. Torjesen A, Cooper LL, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Levy D et al. Relations of arterial stiffness with postural change in mean arterial pressure in middle-aged adults: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017;69(4):685–690. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08116

21. Petre I, Onciul S, Iancovici S, Zamfir D, Stoian M, Scărlătescu A et al. Left atrial strain for predicting atrial fibrillation onset in hypertensive patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(4):331–337. doi:10.1007/s40292-019-00326-4

22. Johansson M, Ricci F, Aung N, Sutton R, Melander O, Fedorowski A. Inflammatory biomarker profiling in classical orthostatic hypotension: insights from the SYSTEMA cohort. *Int J Cardiol*. 2018;259:192–197. doi:10.1016/j.ijcard.2017.12.020

23. Ibrahim NE, Januzzi JL, Magaret CA, Gaggin HK, Rhyne RF, Gandhi PU et al. A clinical and biomarker scoring system to predict the presence of obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1147–1156. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.021

Информация об авторах

Антропова Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ; ORCID: 0000–0002–6233–7202; e-mail: antropovaon@mail.ru;

Осипова Ирина Владимировна — заведующая кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ; ORCID: 0000–0002–6845–6173;

Ефремушкин Герман Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ; ORCID: 0000–0002–6845–6173.

Author information

Oxana N. Antropova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University, ORCID: 0000–0002–6233–7202; e-mail: antropovaon@mail.ru;

Irina V. Osipova, MD, Head, Department of Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University, ORCID: 0000–0002–6845–6173;

German G. Efremushkin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University, ORCID: 0000–0002–6845–6173.