

Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным гипотиреозом и сопутствующей артериальной гипертензией

А. В. Николаева

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ижевск, Россия

Контактная информация:

Николаева Алла Витальевна,
ГБОУ ВПО «ИГМА» Минздрава России,
ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия,
426034.
E-mail: allavn@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию
25.08.14 и принята к печати 25.09.15.*

Резюме

Целью исследования являлся анализ взаимосвязи между тиреоидным статусом и состоянием сердечно-сосудистой системы у пациенток с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с первичным гипотиреозом (компенсированным и субклиническим). **Материалы и методы.** В исследование было включено 42 женщины в возрасте от 50 до 75 лет с первичным гипотиреозом и сопутствующей АГ. Пациентки были разделены на две сопоставимых группы: в первую вошли 24 пациентки с АГ и субклиническим гипотиреозом, во вторую — 18 пациентки с АГ и компенсированным гипотиреозом. Всем пациенткам проведены обследование липидного профиля, эхокардиографическое исследование и оценка функции эндотелия. **Результаты.** У пациенток обеих групп выявлены сходные признаки поражения органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции, снижения эндотелийзависимой функции эндотелия, увеличения толщины комплекса «интима-медиа», продемонстрированы корреляции между уровнями тиреотропного гормона крови и общего холестерина, а также уровнем триглицеридов. **Выводы.** Субклинический гипотиреоз не усугубляет выраженность поражения сердца и сосудов, возникающего у пациентов с АГ. У пациентов с субклиническим и компенсированным гипотиреозом одинаково часто выявляется нарушение функции эндотелия и увеличение толщины комплекса «интима-медиа». В соответствии с полученными данными, субклинический гипотиреоз у пациентов с АГ не ассоциирован с ухудшением показателей липидного профиля.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, гипертрофия левого желудочка, липидный профиль

Для цитирования: Николаева А. В. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным гипотиреозом и сопутствующей артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):403–408. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-403-408.

Structural and functional changes of cardiovascular system in primary hypothyroidism co-existent with hypertension

A. V. Nikolaeva

State Budget Educational Institution of Higher Vocational Education "Izhevsk State Medical Academy" of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Corresponding author:

Alla V. Nikolaeva,
Izhevsk State Medical Academy, 281,
Kommunarov street, Izhevsk, 426034
Russia.
E-mail: allavn@inbox.ru

Received 25 August 2014; accepted
25 September 2015.

Abstract

Objective. To analyze relationship between thyroid status and target organ damage system in patients with arterial hypertension in combination with primary hypothyroidism (subclinical and compensated). **Design and methods.** We enrolled 42 women with primary hypothyroidism and concomitant hypertension aged from 50 to 75 years old. Patients were divided into two comparable groups, the first group included 24 hypertensive patients with subclinical hypothyroidism, the second group included 18 hypertensive patients with compensated hypothyroidism. All patients underwent echocardiography and assessment of endothelial function. Lipids were measured in all patients. **Results.** Target organ damage, including left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, and endothelial dysfunction were comparable in both groups. The associations between thyrotrophic hormone and the levels of cholesterol and triglycerides were also similar in both groups. **Conclusions.** Subclinical hypothyroidism is neither associated with worsening of hypertension-related target organ damage, nor affects significantly lipid profile.

Key words: subclinical hypothyroidism, arterial hypertension, endothelial function, left ventricular hypertrophy, lipid profile

For citation: Nikolaeva AV. Structural and functional changes of cardiovascular system in primary hypothyroidism co-existent with hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):403–408. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-403-408.

Актуальность

В настоящее время обсуждается значение различных факторов при прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и накапливаются соответствующие данные [1]. Большая роль отводится влиянию дефицита гормонов щитовидной железы на состояние сердечно-сосудистой системы. В последние годы особое внимание привлекают вопросы клинично-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и субклинической патологии щитовидной железы. Доказано, что у пациентов с манифестным, а также субклиническим гипотиреозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии развивается артериальная гипертензия (АГ), диастолическая дисфункция сердца, нару-

шение функции эндотелия [2]. В качестве причин формирования АГ при первичном гипотиреозе рассматриваются задержка жидкости, повышение общего периферического сопротивления сосудов, а также развитие атеросклероза [3].

По мнению ряда авторов, субклинический гипотиреоз вносит негативный вклад в процессы структурно-геометрической перестройки сердца в виде формирования гипертрофии левого желудочка [4]. При этом компенсация первичного гипотиреоза приводит к нормализации функции сердечно-сосудистой системы [5]. Однако, по мнению других исследователей, компенсация первичного гипотиреоза далеко не всегда оказывает дополнительное влияние на сопутствующую АГ,

не устраняет дислипидемию и не нормализует показатели внутрисердечной гемодинамики [6]. Таким образом, характер взаимосвязи между тиреоидным статусом и состоянием сердечно-сосудистой системы нуждается в дальнейшем исследовании.

Целью настоящего исследования являлся анализ взаимосвязи между тиреоидным статусом и состоянием сердечно-сосудистой системы у пациенток с АГ в сочетании с первичным гипотиреозом (компенсированным и субклиническим).

Материалы и методы

В исследование было включено 42 женщины с первичным гипотиреозом и сопутствующей АГ в возрасте от 50 до 75 лет, в состоянии физиологической или хирургической менопаузы. Критериями включения были согласие на участие в исследовании и наличие первичного гипотиреоза в сочетании с АГ. Критериями исключения из участия в исследовании было наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, системных заболеваний, сахарного диабета, инфарктов и инсультов в анамнезе.

Среди пациенток были выделены 2 исследуемые группы в зависимости от уровня тиреотропного гормона (ТТГ) крови (табл. 1). В первую группу вошли 24 женщины с субклиническим гипотиреозом — ТТГ крови 11,13 мЕд/л (5,13; 12,1) — и сопутствующей АГ в возрасте от 50 до 75 лет, со средней длительностью гипотиреоза 6,9 (0,7;

13) года. Пациентки не получали заместительной терапии левотироксином или получали недостаточную его дозу. У 11 (45,8%) больных причиной гипотиреоза явился аутоиммунный тиреоидит, у 9 (37,5%) пациенток — послеоперационный гипотиреоз. Среди этих женщин у 6 (25%) была диагностирована ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия I–II функционального класса. Систематическую антигипертензивную терапию не получали 9 (37,5%) больных, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) принимали 4 (16,6%) пациентки, бета-блокаторы — 2 (8%), антагонисты кальция (АК) — 1 (4%) больная. Кроме того, 8 (33,3%) пациенток получали комбинированную антигипертензивную терапию (различные комбинации). Гиполипидемическая терапия статинами не была назначена ни одной женщине. Все обследованные отрицали курение.

Во вторую группу вошли 18 женщин с компенсированным первичным гипотиреозом и АГ в возрасте от 51 до 75 лет, средняя длительность гипотиреоза составила 11,47 (4,0; 20,0) года. У 9 (50%) пациенток причиной гипотиреоза послужил аутоиммунный тиреоидит, у 8 (44,4%) больных — послеоперационный гипотиреоз, у 1 (5,5%) был диагностирован пострадиационный гипотиреоз. Среди больных второй группы у 6 (33,3%) в анамнезе был диагноз «стабильная стенокардия I–II функционального класса». Систематическую антигипертензивную терапию не получали 5 (27,7%) пациенток, иАПФ

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Показатель, единицы	Пациентки с субклиническим гипотиреозом и АГ (1 группа)	Пациентки с компенсированным гипотиреозом и АГ (2 группа)	P ₁₋₂
ТТГ крови, мЕд/л	11,13 (5,13; 12,1)	2,55 (2,09; 3,2)	p < 0,05
Возраст, годы	61,58 (55,5; 66,0)	63,5 (61,0; 68,0)	p > 0,05
Длительность гипотиреоза, годы	6,92 (0,75; 13,0)	11,47 (4,0; 20,0)	p < 0,05
САД, мм рт. ст.	138,4 (130,0; 150,0)	154,0 (145,0; 171,0)	p > 0,05
ДАД, мм рт. ст.	83,44 (80,0; 90,0)	89,72 (84,0; 99,0)	p > 0,05
Не получали антигипертензивную терапию, n (%)	9 (37,4%)	5 (27,7%)	p = 0,3
Терапия иАПФ, n (%)	4 (16,6%)	4 (22,2%)	p = 0,47
Терапия бета-блокаторами, n (%)	2 (6,8%)	0 (0%)	p = 0,32
Терапия антагонистами кальция, n (%)	1 (4%)	0 (0%)	p = 0,57
Терапия диуретиками, n (%)	0 (0%)	1 (5,5%)	p = 0,42
Комбинированная терапия, n (%)	8 (33,3%)	6 (33,3%)	p = 0,63
Курение, n (%)	0	0	p > 0,05
Терапия статинами, n (%)	0 (0%)	2 (11,1%)	p = 0,17

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ТТГ — тиреотропный гормон; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

принимали 4 (22,2%) человека, блокаторы рецепторов к ангиотензину — 2 (11,1%), диуретики — 1 (5,5%) пациентка, комбинированная антигипертензивная терапия проводилась у 6 (33,3%) женщин. Гиполипидемическую терапию аторвастатином получали 2 (11,1%) пациентки. Все обследованные также отрицали курение. Все пациентки получали заместительную терапию левотироксином.

У больных обеих групп были исследованы уровни ТТГ крови, свободного Т₄, антител к тиропероксидазе с использованием систем «Алкор-Био» (Санкт-Петербург, Россия). Всем больным было проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы для уточнения причины гипотиреоза.

Всем пациенткам выполнена эхокардиография по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американской и Европейской ассоциации эхокардиографии (2008) с оценкой массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и расчетом индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) [5], с измерением относительной толщины стенки левого желудочка. Для исследования сосудодвигательной функции эндотелия, которое провели у 19 больных, использовали доплеровское сканирование плечевой артерии (ПА) на аппарате «Esaote MyLab 70» (Италия) ультразвуком высокого разрешения в покое и при реактивной гиперемии после трехминутного пережатия сосудов плеча манжеткой. Нормальным при пробе с реактивной гиперемией считалось увеличение диаметра артерии на 10% и более. При проведении пробы с гипервентиляцией испытуемый выполнял интенсивные и глубокие дыхательные движения с частотой 40 в минуту до появления ощущения головокружения. Изменения диаметра артерии оценивали с помощью линейного и анулярного датчиков 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы. ПА лоцировали на 3–5 см выше локтевого сгиба. Нормальным показателем считалось уменьшение диаметра ПА до 20%. Потокзависимую дилатацию как характеристику эндотелийзависимого ответа рассчитывали как отношение изменения диаметра ПА в ходе пробы реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженному в процентах к исходному диаметру.

У всех обследованных анализировали липидный спектр крови, включавший определение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и высокой плотности, триглицеридов, а также уровень мочевой кислоты сыворотки крови.

Статистическая обработка проведена с помощью программ «MSExcels», «STATISTICA 10.0» Statsoft с использованием непараметрических критериев. Для проведения анализа различий

в двух независимых группах по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Манна-Уитни (U, Z). Для количественных показателей параметры описательной статистики приведены в виде медианы и квартилей — Me (Q1; Q3). Для качественных показателей использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с оценкой коэффициента корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Две обследованные группы 1 и 2 были сопоставимы по возрасту, причинам гипотиреоза, наличию ишемической болезни сердца, по лечению и стадии АГ, но отличались по уровню ТТГ крови и длительности гипотиреоза (табл. 1).

Различий по клиническим симптомам и уровню офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления между группами не отмечалось: в первой группе САД составило 138,4 (130,0; 150,0) мм рт. ст., ДАД — 83,4 (80,0; 90,0) мм рт. ст., во второй группе САД — 154 (145,0; 171,0) мм рт. ст., ДАД — 89,72 (84,0; 99,0) мм рт. ст. ($p > 0,05$).

При оценке показателей эхокардиограммы различий между группами по основным показателям, таким как фракция изгнания, конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка, конечно-диастолический объем левого желудочка, ИММЛЖ, относительная толщина стенки и другие, выявлено не было (табл. 2). Среди больных 1-й группы у 21 (87,5%) пациентки отмечалась гипертрофия левого желудочка, и среднее значение ИММЛЖ превышало нормальную для женщин величину — 95 г/м² [7]. Во 2-й группе доля пациенток с гипертрофией левого желудочка составила 15 (83,3%) человек. Различия между группами не достигали статистической значимости. Диастолическая дисфункция по ригидному типу выявлена у 20 (83,3%) пациенток 1-й группы и у 16 (88,8%) пациенток 2-й группы ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ показал прямую взаимосвязь между уровнем ТТГ крови и фракцией изгнания левого желудочка ($r = 0,320$, $p < 0,05$), что указывает на возможное влияние ТТГ на состояние систолической функции сердца у больных гипотиреозом. Других значимых корреляций между уровнем ТТГ и структурно-функциональными характеристиками сердца выявлено не было.

При изучении функции эндотелия у пациенток обеих групп развития клинически значимого вазоспазма в пробе с гипервентиляцией выявлено

Таблица 2

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Показатель	1 группа (n = 24)	2 группа (n = 18)	p ₁₋₂
КДР, мл	51,4 (49,0; 55,0)	51,0 (49,0; 53,0)	нз
КСР, мл	31,08 (29,0; 33,0)	30,04 (27,0; 33,0)	нз
КДО, мл	127,17 (114,0; 149,0)	125,7 (114,0; 149,0)	нз
КСО, мл	38,65 (31,0; 44,0)	36,93 (27,0; 44,0)	нз
ФИ, %	69,52 (66,0; 72,0)	71,18 (69,0; 76,5)	нз
ОТС	0,399 (0,37; 0,43)	0,40 (0,38; 0,42)	нз
ММЛЖ, г	201,8 (176,16; 229,91)	202,4 (170,5; 222,87)	нз
ИММЛЖ, г/м	114,42 (96,73; 128,8)	110,65 (97,96; 118,5)	нз

Примечание: КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ФИ — фракция изгнания; ОТС — относительная толщина стенки; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; p₁₋₂ — уровень статистической значимости различий между группами; нз — различия незначимы.

не было, в 1-й группе снижение диаметра плечевой артерии составило 10,33 (4,3; 11,4)%, во 2-й группе — 13,96 (11,7; 13,8)%, различия показателей между группами были незначимы ($p > 0,05$). В обеих группах выявлялось снижение прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией $< 10\%$, составившего 9,05 (3,2; 12,9)% и 7,5 (3,8; 9,6)% соответственно в первой и второй группах: у 13 из 19 (68,4%) человек в 1-й группе и у 11 из 14 (78,5%) пациенток во 2-й группе ($p > 0,05$). Как в 1-й, так и во 2-й группе обнаруживалось увеличение толщины комплекса «интима-медиа» более 0,9 см в 86,6 и 85,7% случаев соответственно: 1,07 (1,0; 1,2) и 1,15 (1,1; 1,2) мм соответственно ($p > 0,05$), что свидетельствует о развитии атеросклероза и процессов ремоделирования артерий у обследованных пациенток.

При оценке корреляций как в 1-й, так и во 2-й группах отмечено, что толщина комплекса «интима-медиа» напрямую связана с возрастом больных ($r = 0,63$, $p < 0,05$ и $0,58$, $p < 0,05$ соответственно). Таким образом, у пациенток с АГ в сочетании как с субкомпенсированным, так и с компенсирован-

ным гипотиреозом часто выявлялась дисфункция эндотелия и увеличение толщины комплекса «интима-медиа».

У обследованных лиц 1-й и 2-й групп выявлено сопоставимое ($p > 0,05$) повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, при нормальном уровне холестерина липопротеинов высокой плотности (табл. 3). Статистически значимые различия по уровню мочевой кислоты между обследованными группами также не установлены: 274,3 (242,0; 318,0) и 257,4 (218,0; 300,0) ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Выявлена положительная корреляция между уровнями ТТГ и общего холестерина ($r = 0,31$, $p < 0,05$) в 1-й группе обследованных лиц. Кроме того, в 1-й группе выявлена прямая взаимосвязь между уровнями ТТГ и триглицеридов крови ($r = 0,527$, $p < 0,05$).

Таким образом, в нашем исследовании показано, что субклинический гипотиреоз существенно не усугубляет структурно-функциональное ремоделирование сердца и изменения липидного профиля у больных АГ. Тем не менее в исследовании

Таблица 3

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Показатель	Пациентки с субклиническим гипотиреозом и АГ (1-я группа)	Пациентки с компенсированным гипотиреозом и АГ (2-я группа)	p ₁₋₂
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 (5,45; 7,2)	5,91 (5,4; 6,9)	нз
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,16 (3,46; 4,93)	4,17 (3,32; 4,85)	нз
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,63 (1,2; 1,9)	1,63 (1,38; 1,83)	нз
Триглицериды, ммоль/л	1,86 (0,97; 2,6)	1,36 (0,9; 1,9)	нз

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; p₁₋₂ — уровень статистической значимости различий между группами; нз — различия незначимы.

выявлены значимые корреляции между уровнем ТТГ и систолической функцией левого желудочка, а также между показателем ТТГ и уровнями общего холестерина и триглицеридов крови, что совпадает с данными других авторов [8].

По нашим данным, у пациенток с компенсированным гипотиреозом в сочетании с АГ часто выявляется снижение эндотелийзависимой вазодилатации (у 78,5 % пациентов), сопоставимое с таковым у пациентов с субклиническим гипотиреозом и АГ. Это согласуется с данными [6], продемонстрировавшими устойчиво сохраняющееся снижение эндотелийзависимой вазодилатации, несмотря на годичную заместительную терапию у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Повидимому, у таких больных большое значение имеет не только назначение заместительной терапии, но и правильный подбор эффективной антигипертензивной терапии.

Полученные нами результаты не свидетельствуют в пользу необходимости снижения уровня ТТГ до низконормальных значений у женщин с первичным гипотиреозом и АГ, так как не выявлено усугубления структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, характерных для АГ, на фоне субклинического гипотиреоза, а вероятность развития побочных явлений в виде тахикардии и остеопороза сохраняется [9].

Выводы

1. Субклинический гипотиреоз не усугубляет структурно-функциональные изменения сердца и сосудов, характерные для пациентов с АГ.

2. У пациенток с первичным субклиническим гипотиреозом и у женщин с первичным компенсированным гипотиреозом в сочетании с АГ одинаково часто выявляются дисфункция эндотелия и увеличение толщины комплекса «интима-медиа».

3. Наличие субклинического гипотиреоза у пациенток с АГ не ассоциировано со значимым ухудшением показателей липидного обмена.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgement

Автор выражает благодарность профессору, доктору медицинских наук Леониду Тимофеевичу Пименову. / Author would like to thank Professor Leonid T. Pimenov

Список литературы / References

1. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1962–1969.
2. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol.* 2010;72(3):404–410.
3. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J.* 2002;143(4):718–724.
4. Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Фадеев В.В. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2007;3:12–24. [Morgunova TB, Manuilova YuA, Fadeev VV. Medical and social issues of hormonal therapy in hypothyroidism: factors affecting compensation. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Tiroidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology.* 2007;3:12–24. In Russian].
5. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilin E, Albayrak S, Yildiz O et al. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol.* 2004;95(2–3):135–143.
6. Clausen P, Mersebach H, Nielsen B, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. *Clin. Endocrinol.* 2009;70(6):932–937.
7. Leeson P, Augustine D, Mitchell A RJ, Becher H. *Echocardiography. Oxford Specialist Handbooks in Cardiology.* Second Edition. 2012. p. 174–178.
8. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1152–1159.
9. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *Br Med J.* 2011;342: d2238.

Информация об авторе:

Николаева Алла Витальевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО «ИГМА» Минздрава России.

Author information:

Alla V. Nikolaeva, MD, PhD, Professor Assistant, Department of Internal Diseases in Outpatient Setting with the Courses of Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Izhevsk State Medical Academy.