

Роль генетических факторов в патогенезе и течении семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) у жителей Республики Дагестан

Э. М. Эседов, esedov02.12.35@mail.ru

Ф. Д. Ахмедова, fariza59@mail.ru

Д. С. Акбиева, dina.akbieva@mail.ru

А. С. Абасова, albinadgma@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1

Резюме

Введение. Периодическая болезнь, или семейная средиземноморская болезнь, – моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется спонтанными возвратными приступами лихорадки и асептическим воспалением серозных оболочек – полисерозитов: перитонита, плеврита, синовитов. Основное и наиболее тяжелое его осложнение – системный амилоидоз, в частности, амилоидная нефропатия с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью при отсутствии лечения. Второе осложнение периодической болезни – спаечная болезнь, нередко с развитием тонкокишечной непроходимости и бесплодия. Заболевание наиболее распространено среди представителей древних народов Средиземноморья и чаще встречается у евреев-сепардов, армян, арабов, греков, турок, народов Кавказа.

Результаты. В статье представлены современные подходы к этиопатогенезу, диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни), рассмотрены клинико-генетические аспекты, а также приведены три клинических случая из собственных наблюдений. Изучены национальный состав и семейный анамнез пациентов для выяснения частоты семейных случаев данного заболевания. В группу вошли 26 пациентов в возрасте от 16 до 74 лет, из них 14 мужчин (54%) и 12 женщин (46%), находившихся на обследовании в гастроэнтерологическом отделении ГБУ «Республиканская клиническая больница Республики Дагестан» в период 2011–2021 гг. Все пациенты поступили в отделение в межприступном периоде с жалобами на периодически повторяющиеся приступы интенсивных абдоминальных болей, сопровождающиеся фебрильной лихорадкой. При проведении общеклинического и лабораторно-инструментального исследования и с учетом данных анамнеза была исключена другая патология и выставлен диагноз «периодическая болезнь» с использованием диагностических критерии клиники Тель Хашомера.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, периодическая болезнь, ген *MEFV*, критерии Тель Хашомера, колхицин.

Для цитирования: Эседов Э. М., Ахмедова Ф. Д., Акбиева Д. С., Абасова А. С. Роль генетических факторов в патогенезе и течении семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) у жителей Республики Дагестан. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 60–63. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.009>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The role of genetic factors in the pathogenesis and course of familial Mediterranean fever (periodic illness) in residents of the Republic of Dagestan

Esed M. Esedov, esedov02.12.35@mail.ru

Fariza D. Ahmedova, fariza59@mail.ru

Dina S. Akbieva, dina.akbieva@mail.ru

Albina S. Abasova, albinadgma@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia

Abstract

Background. Periodic illness, or familial Mediterranean fever, is a monogenic hereditary disease with an autosomal recessive mode of inheritance, which is characterized by spontaneous recurrent attacks of fever and aseptic inflammation of the serous membranes – polyserositis: peritonitis, pleurisy, synovitis. Its main and most severe complication is systemic amyloidosis, in particular, amyloid nephropathy

with progressive chronic renal failure in the absence of treatment. The second complication of periodic illness, is adhesive disease, often with the development of small bowel obstruction and infertility. The disease is most common among representatives of the ancient peoples of the Mediterranean and is more common among Sephardic Jews, Armenians, Arabs, Greeks, Turks, Caucasian peoples.

Results. The article presents modern approaches to the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic illness), considers the clinical and genetic aspects, and also presents clinical cases from our own observations. Studied the ethnic composition and family history of patients to find out the frequency of family cases of this disease. The group consisted of 26 patients aged 16 to 74 years, including 14 men (54%) and 12 women (46%), who were examined in the gastroenterology department of the Republican Clinical Hospital of the Republic of Dagestan in the period 2011-2021. All patients were admitted to the department in the interictal period with complaints – of recurrent attacks of intense abdominal pain accompanied by febrile fever. When conducting general clinical and laboratory-instrumental research and taking into account the data of the anamnesis, another pathology was excluded and a diagnosis of «periodic illness» was made using the diagnostic criteria of the Tel Hashomer clinic.

Keywords: autoinflammatory diseases, familial Mediterranean fever, periodic illness, MEFV gene, AA amyloidosis, Tel Hashomer criteria, colchicine.

For citation: Esedov E. M., Ahmedova F. D., Akbieva D. S., Abasova A. S. The role of genetic factors in the pathogenesis and course of familial Mediterranean fever (periodic illness) in residents of the Republic of Dagestan. Lechaschi Vrach. 2024; 1 (27): 60-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.009>

Conflict of interests. Not declared.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь (ПБ), – давно известное практикующим медикам и научным исследователям страдание, этиологию и патогенез которого удалось расшифровать лишь в конце XX века [1]. Ответственным за развитие данного заболевания был назван ген *MEFV* (аббревиатура является сокращением от названия болезни – Mediterranean Fever), открытый в 1997 г. Ген расположен на коротком плече 16-й пары хромосом и кодирует белок пирин (маренострин), который является регулятором специфической инфламмасомы NALP3 – внутриклеточно-го белкового комплекса, обеспечивающего синтез интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и элиминацию патогенов. Пирин-инфламмасомный комплекс является предиктором развития амилоидоза (преимущественно почек) в 25-40% случаев. К настоящему времени известно более 300 повреждений гена *MEFV*, из них идентифицировано 8 мутаций. С типом мутации ассоциированы клинические проявления, тяжесть течения и прогноз болезни. При ССЛ возможно отсутствие известных мутаций гена *MEFV*. Считается, что пирин является базовым регулятором воспалительного ответа нейтрофилов. Установлено, что при различных нарушениях его продукции, обусловленных мутацией гена, развивается ССЛ. Ген экспрессируется не в лимфоцитах, а в клетках фагоцитарной системы (нейтрофилах, тучных и дендритных клетках), которые и становятся основным субъектом воспаления, то есть здесь к патогенезу болезни подключены более древние системы воспалительного ответа (врожденный иммунитет). Участие гуморального или Т-клеточного иммунитета носит опосредованный, вторичный характер. Важно отметить, что образование антител (как при аутоиммунных болезнях) не характерно. Рецидивы воспалительных атак генетически детерминированы, запускаются фагоцитами и реализуются путем устойчивой гиперпродукции ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов. На этих различиях основывается существующее в настоящее время разграничение аутоиммунных и аутовоспалительных болезней, к числу последних относится и ССЛ. Разгадка ключевой роли провоспалительных цитокинов позволила обнаружить эффективные средства для лечения заболевания, в частности, широко используются препараты современной антицитокиновой терапии [2]. Известно наличие этнической предрасположенности к данной болезни среди лиц определенных этнических групп, что свидетельствует о моногенности и наследственном характере заболевания. С наибольшей частотой ССЛ встречается среди представителей 4 народов: у евреев-сефардов (североафриканские евреи, в XV в. покинувшие Испанию) распространенность заболевания составляет 1:250; у арабов – 1:100, турок – 1:395; армян – 1:90-100 [3]. В России пальма первенства по заболеваемости ССЛ принад-

лежит армянам. При исследовании в Федеральном ревматологическом центре национального состава 23 пациентов с ССЛ большинство (78%) принадлежали к армянской нации, остальные были представителями Северного Кавказа [4]. У большинства больных (до 90%) наиболее частой считается мутация *M694V*, локализующаяся в 10-м экзоне гена *MEFV*, которая заключается в замене валина на метионин в 694-м положении и образует гаплотипы A, B, F, G и др. [5]. Именно эта мутация, как считают, сопровождается наиболее тяжелым течением болезни, с частыми рецидивами, интенсивным болевым синдромом, высокой лихорадкой и резистентностью к колхицину [1]. Такие атаки болезни, с нашей точки зрения, фактически являются «цитокиновым штормом», с проявлениями не только системной воспалительной реакции (лихорадки), но и местного воспаления (серозитов и синовитов). В настоящее время существует еще как минимум 7 различных мутаций гена *MEFV*, локализующихся не только в 10-м экзоне, но и в других участках гена. Так, сообщают о выявлении иной, более редкой в России мутации/полиморфизме *R202Q* (2-й экзон) как в гомозиготном, так и гетерозиготном состоянии, а также в сочетании с вышеизмененной широко известной мутацией *M694V* (в 10-м экзоне) у представителей семьи крымских татар [6]. Однако описана частая встречаемость гомозиготной мутации *p.R202Q* у 43% пациентов с ССЛ в Турции [6], что может объяснить наличие этой мутации у крымско-татарской семьи и близость описанного семейного варианта ПБ к турецкому. Несмотря на общепринятое название болезни, в котором отражен семейный, наследственный характер патологии, в литературе мы встретили разноречивые данные. Так, например, по результатам исследования, проведенного в Федеральном ревматологическом центре, семейный анамнез по ССЛ был отягощен только у 21,7% пациентов [4], тогда как в Армении этот показатель составляет 48,2% [3]. ССЛ – это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, а значит, для развития ССЛ у ребенка необходимо наличие двух мутантных генов в идентичных локусах парных хромосом у родителей, причем вероятность рождения больного ребенка у «здоровых» носителей мутантного гена составляет 25%, хотя эта закономерность носит статистический, вероятностный характер. Однако по данным ряда авторов, для ССЛ характерна высокая частота развития заболевания у гетерозигот – носителей одной патогенной мутации: такие пациенты составляют от 16% до 33,8%. По данным В. В. Рамеева [2], самая высокая частота гетерозиготного носительства мутантного гена ПБ отмечается среди армян (каждый седьмой) и евреев-сефардов (каждый восьмой). Если в период СССР наибольшее число больных составляли армяне [10], то в XXI веке наибольшее распространение ССЛ

среди населения РФ отмечается среди народностей Северного Кавказа, в том числе среди коренных этносов Дагестана [8]. Поэтому нас интересовало изучение национального состава и семейного анамнеза пациентов с ССЛ для выяснения частоты семейных случаев данного заболевания. В группу вошли 26 пациентов в возрасте от 16 до 74 лет, из них 14 мужчин (54%) и 12 женщин (46%), находившихся на обследовании в гастроэнтологическом отделении ГБУ «Республиканская клиническая больница Республики Дагестан» в период 2011-2021 гг.

Все пациенты поступили в отделение в межприступном периоде с жалобами на периодически повторяющиеся приступы интенсивных абдоминальных болей, сопровождающиеся фебрильной лихорадкой. При проведении общеклинического и лабораторно-инструментального исследования и с учетом данных анамнеза была исключена другая патология и выставлен диагноз ПБ с использованием диагностических критерии Тель Хашомера [9]. Длительность заболевания к моменту постановки диагноза составила от 2 до 70 лет, что говорит о поздней постановке диагноза. Национальная принадлежность: аварцы – 6, андиец – 1, азербайджанцы (этнические турки) – 3, армянин – 1, евреи – 2, иранец – 1, лакцы – 4, лезгины – 3, даргинцы – 3, кумыки – 2.

Выявлены следующие особенности течения:

- в 9 случаях (34,6%) отмечен семейный, а в остальных – спорадический характер болезни;
- в анамнезе у 37 % больных имелись необоснованные оперативные вмешательства, в том числе повторные;
- только 3 пациента уже знали о своем диагнозе, остальным его выставили впервые, несмотря на длительный стаж болезни, что говорит о сохраняющемся у широкого круга врачей недостаточном знании о ССЛ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ ССЛ

1. Больная Д. З., 16 лет, аварка.

Болеет с детства, заболевание тогда проявлялось редкими неинтенсивными болями в животе, но в настоящее время отмечает учащение приступов, связанное с пубертатным периодом. Жалобы в момент осмотра на 3-4-дневные приступы абдоминальных болей, сопровождающиеся диареей, тошнотой, рвотой, дизурией, головными или суставными болями и повышением температуры до 38,5 °C. За время приступа теряет в весе до 4-5 кг, боли ничем не купируются, в это время больная полностью теряет аппетит и активность. Частота подобных эпизодов – 1-2 раза в месяц, перед этим за сутки девушка чувствует скорое наступление приступа в виде продрома (появляется чувство напряжения, головная боль, светобоязнь, общая слабость). В межприступный период пациентку ничего не беспокоит, связь с месячным циклом не отмечает, месячные с 12 лет, установились сразу, продолжаются по 4-5 дней.

Семейный анамнез: в семье еще двое детей. Старший брат (20 лет) также с детства страдает подобным заболеванием, в анамнезе 4 операции (аппендэктомия, двукратное рассечение спаек, холецистэктомия). У старшей сестры (18 лет) также отмечаются абдоминальные боли, выраженные в меньшей степени и без температурной реакции.

При молекулярно-генетическом анализе у пациентки выявлена классическая мутация *p.M694V* в гомозиготном состоянии. Назначен колхицин в дозе 1 мг/сутки, с положительным эффектом. Дальнейшее наблюдение в течение года показало урежение частоты приступов до 3-4 раз в год и уменьшение их интенсивности.

2. Больной М. Р., 32 года, отец – азербайджанец (этнический турок), мать – русская.

С детства беспокоят 3-дневные приступы абдоминальных болей, с частотой 3-4 раза в год. В последние 4 года отмечает

учащение приступов, сначала через 2-3 месяца, затем чаще, временами до 2 раз в месяц, 3-4 дневные, с температурной реакцией. Боли не купируются анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами, спазмолитиками. Неоднократно госпитализировался в хирургическое отделение с подозрением на острую хирургическую патологию, обнаруживался лейкоцитоз в пределах $16-20 \times 10^9/\text{л}$ и умеренный выпот в брюшной полости, в области печеночного угла, однако по истечении 2-3 дней после поступления боли самостоятельно проходили, в связи с чем оструя хирургическая патология была исключена. Обследовался и лечился в терапевтических стационарах по поводу панкреатита, колита, подозревали онкологическое заболевание (периодически во время приступов абдоминальных болей и лихорадки по данным УЗИ выявляли асцит в брюшной полости).

Семейный анамнез: имеет здоровую сестру, но у двоих ее детей (племянников пациента) с детства выявлена ССЛ. Дети самого пациента здоровы. При молекулярно-генетическом исследовании получен отрицательный результат, однако выяснено, что не весь ген подвергся секвенированию, а только лишь 10-й экзон, в котором локализуется 90% мутаций, но в данном случае возможна более редкая мутация этого гена, входящая в состав остальных 10%. Диагноз был выставлен клинически, с использованием диагностических критерий Тель Хашомера, назначено лечение колхицином по 1 мг в сутки, на фоне которого отмечался отчетливый положительный эффект.

3. Больной А. А., 22 года, кумык.

Беспокоят 2-3-дневные приступы абдоминальных болей, сопровождающиеся температурной реакцией до 39-40 °C. С детства отмечает редкие боли в животе (1-2 раза в год), неинтенсивного характера. По этому поводу родители к врачам не обращались, так как у старшего брата (на 8 лет старше) также отмечались подобные боли. В течение последних 4 лет (с 18 лет) отмечает учащение болевых приступов до 1 раза в месяц, боли стали интенсивными, сопровождались подъемом температуры и приобрели регулярный характер. Наступление приступа больной ощущает заранее, появляется продром (слабость, ломота в теле, утомляемость). 2 года назад, в возрасте 20 лет, больной подвергся хирургическому вмешательству – аппендэктомии, так как при обследовании во время очередного приступа отмечался лейкоцитоз до $27 \times 10^9/\text{л}$, высокая скорость оседания эритроцитов и другие проявления острофазового ответа. Несмотря на проведенную операцию, болевой приступ возобновился в послеоперационном периоде еще во время пребывания в больнице. С этого времени приступы сохранялись в прежнем ритме, пока 2 месяца назад по совету знакомого терапевта больной не провел молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV*. Анализ выявил наличие патологического генотипа *MEFV*: гомозиготную мутацию *p.R761H*, в результате которой в белковом продукте гена – пирине произошла замена аргинина на гистидин в 761-м положении. Дефектный ген продуцирует дефектный белок, который провоцирует системную и местную воспалительную реакцию.

В течение двух месяцев больной получает колхицин в дозе 1 мг в сутки, с этого времени приступов не отмечает.

Интересен семейный анамнез пациента. Родители не являются родственниками, здоровы. В семье еще двое детей, мальчики. Старший брат (30 лет) в настоящий момент также принимает колхицин, с положительным эффектом. Средний брат здоров. Из других членов семьи болеет тетя (родная сестра матери, ее родные сестра и старший брат, а также его дочь (двоюродная тетя пациента). Последняя также обследовалась, диагноз ССЛ был подтвержден молекулярно-генетическим анализом (данные не представлены). У других членов семьи анализ не проводился, однако в последние 4-5 лет все принимают колхицин, сначала пробно, по совету того же знакомого врача,

затем, видя четкий положительный эффект, расценили это как подтверждение наличия заболевания (один из больших критериев Тель Хашомера). С учетом того, что пациент является гомозиготой, вероятно, оба его родителя были гетерозиготными носителями патологического гена, который проявился в третьем поколении в виде заболевания у двух детей из трех, что говорит о высокой пенетрантности гена. В свою очередь во втором поколении также имеются больные члены семьи (родная и двоюродная тети пациента), а в первом поколении все три члена семьи (бабушка, ее сестра и брат) были больны ССЛ. Данный пример интересен тем, что содержит описание заболевания у нескольких членов трех поколений одной семьи коренной дагестанской национальности – кумыков. Таким образом, нами установлено, что, несмотря на общепринятое название – «семейная средиземноморская лихорадка», частота семейных случаев не так уж велика и составляет 34,6% (треть) от общего количества больных, а значит, большая часть пациентов относится к спорадическим мутациям, возможно, не имеющим наследственный, семейный характер. Для сравнения, этот показатель в Армении составляет 47%, то есть у половины пациентов армянской национальности отмечается семейный характер данной патологии. По национальному составу среди пациентов изучаемой группы были представлены как почти все коренные национальности Дагестана (кроме табасаранцев, рутульцев, агульцев), так и представители других этнических групп – 7 человек, 27% (евреи, армяне, азербайджанцы – этнические турки и иранцы). Наибольший удельный вес имели аварцы, включая андийца, их группа составила 7 человек. Однако, учитывая малую численность группы, невозможно с большой вероятностью утверждать о большем или меньшем этническом вкладе в заболеваемость ССЛ какой-либо определенной национальности, этот вопрос требует дальнейшего изучения. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Рамеев В. В., Козловская Л. В., Чегаева Т. В., Богданова М. В., Мoiseyev C. V. Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27 (2): 18-26.
[Rameyev V. V., Kozlovskaya L. V., Chegayeva T. V., Bogdanova M. V., Moiseyev S. V. Modern concepts of periodic illness and clinical guidelines for diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2018; 27 (2): 18-26. (In Russ.)]
2. Рамеев В. В., Богданова М. В., Tao П. П., Федоров Е. С., Салугина С. О. и соавт. Современные подходы к лечению колхицинрезистентной периодической болезни. Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26 (3): 59-68.
[Rameyev V. V., Bogdanova M. V., Tao P. P., Fedorov Ye. S., Salugina S. O. i soavt. Modern approaches to the treatment of colchicine-resistant periodic disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2017; 26 (3): 59-68. (In Russ.)]
3. Амарян Г. Г., Саркисян Т. Ф., Айрапетян А. С. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие. Ереван: Медицинский комплекс «Арабкир», 2012.
[Amaryan G. G., Sarkisyan T. F., Ayrapetyan A. S. Familial Mediterranean fever in children (periodic illness): clinical and genetic aspects. Handbook. Yerevan: Meditsinskiy kompleks "Arabkir", 2012. (In Russ.)]
4. Федоров Е. С., Салугина С. О., Кузьмина Н. Н. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра). Современная ревматология. 2017; 11 (2): 34-40.
[Fedorov Ye. S., Salugina S. O., Kuz'mina N. N. Familial Mediterranean fever in Russia (experience of the Federal Rheumatological Center). Sovremennaya revmatologiya. 2017; 11 (2): 34-40. (In Russ.)]
5. Рамеев В. В., Лысенко (Козловская) Л. В., Богданова М. В., Moiseyev C. V. Аутовоспалительные заболевания. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 4: 49-60.
[Rameyev V. V., Lysenko (Kozlovskaya) L. V., Bogdanova M. V., Moiseyev S. V. Autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2020; 4: 49-60. (In Russ.)]
6. Федоров Е. С., Салугина С. О., Желябина О. В., Елисеев М. М., Ивановский С. В. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): течение заболевания у представителей двух поколений одной крымско-татарской семьи. Педиатрия. 2018; 97 (3): 83-91.
[Fedorov Ye. S., Salugina S. O., Zhelyabina O. V., Yeliseyev M. M., Ivanovskiy S. V. Familial Mediterranean fever (periodic illness): the course of the disease in representatives of two generations of the same Crimean Tatar family. Pediatriya. 2018; 97 (3): 83-91. (In Russ.)]
7. Ozturk A., Ozeakar B., Ekim M., Akar N. Is MEFV gene Arg 202Gln A disease-causing mutation? Turk. J. Med. Sci. 2008; 38 (3): 205-208.
8. Эседов Э. М., Меджидова Р. А., Ахмедова Ф. Д. Проблема диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки в Дагестане (обзор литературы и анализ собственного материала). Вестник ДГМА. 2019; 30 (1): 61-66.
[Esedov E. M., Medzhidova R. A., Akhmedova F. D. The problem of diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever in Dagestan (literature review and analysis of our own material). Vestnik DGMA. 2019; 30 (1): 61-66. (In Russ.)]
9. Жолобова Е. С., Сейланова Н. Г., Крутыхина С. Б. Семейная средиземноморская лихорадка: новый взгляд на терапию древнего заболевания. Педиатрия. 2017; 96 (6): 165-172.
[Zholobova Ye. S., Seylanova N. G., Krutikhina S. B. Familial Mediterranean fever: a new look at the therapy of an ancient disease. Pediatriya. 2017; 96 (6): 165-172. (In Russ.)]
10. Виноградова О. М. Периодическая болезнь. М.: Медицина, 1973.
[Vinogradova O. M. Periodic illness. M.: Meditsina, 1973. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Эседов Эсед Мутагирович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; esedov02.12.35@mail.ru
Ахмедова Фариза Джонридовна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; fariza59@mail.ru
Акбиеva Дина Саликовна, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; dina.akbieva@mail.ru
Абасова Альбина Серажудиновна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; albinadgma@mail.ru

Information about the authors:

Esed M. Esedov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; esedov02.12.35@mail.ru

Fariza D. Ahmedova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; fariza59@mail.ru

Dina S. Akbieva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; dina.akbieva@mail.ru

Albina S. Abasova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; albinadgma@mail.ru

Поступила/Received 02.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 27.11.2023

Принята в печать/Accepted 30.11.2023