

ЧТО СКРЫТО ЗА ДЕРМАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Д. А. Вишняк, Ф. Г. Омарова

Цель – оценить частоту и особенности кожных проявлений при системной красной волчанке, проанализировав их зависимость от активности заболевания и поражений других органов и систем. **Материал и методы.** В исследование вошли 53 пациента с системной красной волчанкой (средний возраст $35 \pm 1,5$). Все пациенты были обследованы с определением ведущих клинических, лабораторно-инструментальных и иммунологических параметров. В результате были определены частота регистрации и виды дермальных поражений, а также их взаимосвязь с активностью заболевания. Для статистической обработки использованы Microsoft Excel 2007, IBM SPSS Statistics 22.0. **Результаты.** Кожные проявления зарегистрированы у большинства пациентов с системной красной волчанкой (90,5 %). Наиболее частыми вариантами поражения кожи являются дерматит в виде эритемы в области скуловых дуг (75 %), алопеция (52 %), сетчатое ливедо (46 %) и синдром Рейно (42 %), при этом алопеция, синдром Рейно и дискоидная сыпь (-0,526, -0,505 и -0,523 соответственно) отражают низкую активность, а фотосенсибилизация, пурпура и дерматит (0,536, 0,588 и 0,612 соответственно) – высокую активность заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка, активность заболевания, эритема в области скуловых дуг, кожные проявления.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

Шифр специальности: 14.01.04 – Внутренние болезни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией аутореактивных В-лимфоцитов с гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител, образованием иммунных комплексов, иммуновоспалительным повреждением тканей и органов, непредсказуемым течением и исходом [1–3]. Более 5 миллионов человек во всем мире страдают от СКВ, и ежегодно регистрируются 16 000 новых случаев заболевания. Более того, в 90 % случаев

СКВ встречается у женщин в детородном возрасте. Системная красная волчанка является важнейшей медико-социальной проблемой, наносящей серьезный экономический ущерб государству. Ранняя инвалидизация, снижение трудового, репродуктивного потенциалов, дорогостоящее лечение – далеко не полный перечень негативных последствий этого тяжелого заболевания. Социальная значимость СКВ обусловлена в первую очередь высоким уровнем летального исхода.

WHAT DO THE SKIN MANIFESTATIONS OF THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS HIDE

D. A. Vishnyak, F. G. Omarova

The aim of the study is to evaluate the frequency and features of skin manifestations accompanying systemic lupus erythematosus and the correlation between disease activity and other organs damage. **Material and methods.** The study includes 53 patients with systemic lupus erythematosus (mean age 35 ± 1.5 years). All patients are examined with the determination of leading clinical, laboratory, instrumental and immunological criteria to establish the frequency and types of dermal lesions, and their relationship with disease activity. Statistical processing is performed using Microsoft Excel 2007 and "IBM SPSS Statistics 22". **Results.** Most patients with systemic lupus erythematosus (90.5 %) have skin manifestations. The most common skin manifestations are a malar rash (75 %), alopecia (52 %), livedo reticularis (46 %) and Raynaud's phenomenon (42 %). The main dermal lesions are alopecia, Raynaud's phenomenon, discoid lupus (-0,526, -0,505, -0,523 respectively) indicate low disease activity, and photosensitivity, purpura, dermatitis (0,536, 0,588, 0,612 respectively) are associated with high activity.

Keywords: systemic lupus erythematosus, disease activity, malar rash, skin manifestations.

Долгое время СКВ была неразгаданной загадкой, и только в конце прошлого века удалось выяснить основные механизмы патологии и методы ее курации. В последнее время для лечения СКВ стали использовать антицитокиновую таргетную терапию, в частности белимумаб (моноклональные антитела к B Lymphocyte Stimulator – BLYS), продемонстрировавший многообещающую клиническую эффективность [3–4]. Что касается механизмов патологии, то помимо аутоиммунного компонента [5] было установлено, что патогенез заболевания связан и с другими событиями: повышенным уровнем апоптоза лимфоцитов и аутофагией. Механизм формирования патологии был описан Yoshinori Ohsumi, удостоенным за это открытие в 2016 году Нобелевской премии [6]. В результате утилизации органелл и макромолекул в клеточных компартментах осуществляется поддержание клеточного гомеостаза, что обеспечивает устойчивость клеток и их выживание в стрессовых условиях. Свой вклад в развитие патологии также вносят окислительный стресс и нетоз. Такая мультифакториальность и сложность патогенеза заболевания определяют многообразие дебютов, вариантов течения и клинических проявлений СКВ, благодаря чему ее часто называют «великим имитатором болезней». Моноорганный вариант дебюта заболевания наблюдается у каждого пятого пациента. Обычно оно манифестирует с необъяснимой лихорадки, похудания, анемии, артрита, поражения кожи, феномена Рейно, серозитов, почечной патологии, неврологических нарушений (судороги или хорей), рецидивирующих тромбозов и др. Клиническая картина в дебюте заболевания может сильно отличаться от «классических» симптомов СКВ, что нередко вызывает диагностические затруднения как у врачей общего профиля, так и у ревматологов [7]. Диагностика СКВ опирается на специфические клинические проявления, лабораторные исследования и критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов, которые, однако, не всегда способствуют ранней верификации заболевания [8].

Поражение кожи и слизистых при СКВ – наиболее частый и ранний синдром данного заболевания, нередко имеющий первостепенное диагностическое значение, а патогномичным кожным проявлением при этом является наличие очагов эритемы в области скуловых дуг, которые, сливаясь друг с другом, напоминают по форме бабочку. Изменения кожного покрова могут быть одной из причин, заставляющих пациента обращаться за медицинской помощью. Нередко кожные заболевания сопутствуют основному заболеванию различной этиологии (кардиологической, неврологической, эндокринной, гастроэнтерологической, психической, инфекционной). Поэтому для оптимизации комплексного обследования, дифференциальной диагностики на ранних этапах и подбора адекватной терапии с учетом основного заболевания так важно постоянное взаимодействие врачей различных специальностей [9]. Интегральный подход к анализу патологических процессов при СКВ дает возможность выявить ведущие симптомокомплексы заболевания и на их основе определить взаимосвязь патологических изменений кожи и активности болезни [10].

В отечественной клинической практике имеются скудные сведения об исследованиях такой взаимосвязи у больных СКВ [8]. Так, М. Д. Мишенёва и др., обследовав 115 пациентов с СКВ в г. Саратове, установили,

что у «42,6 % больных с СКВ имеются кожные проявления заболевания, наиболее частое кожное проявление СКВ – эритема лица (93,9 % случаев), в 40,8 % случаев кожные изменения предшествовали основным проявлениям болезни» [11, с. 131]. Взаимосвязь кожных проявлений и степени активности заболевания у больных СКВ выявлена Е. А. Филатовой и др., зарегистрировавшими «у 94 % больных системной красной волчанкой кожные проявления болезни», в 43 % случаях из которых «констатировалась патогномичная для этого заболевания волчаночная бабочка, другие изменения кожи встречались в 57 % случаев» [10, с. 55]. Кроме того, авторами выделено пять основных симптомокомплексов, свойственных для когорты обследуемых пациентов. В 2014 г. появились результаты крупного ретроспективного исследования, проведенного в пяти европейских странах с характеристикой пациентов с СКВ, оценкой активности и тяжести заболевания, диагностикой обострений, а также с учетом затрат здравоохранения на лечение заболевания [12]. Иной информации по данному вопросу найдено не было.

Таким образом, актуальными остаются ранняя диагностика и профилактика СКВ путем поиска взаимосвязи дермальных проявлений и вариантов течения и активности воспалительного процесса при СКВ, выявление которой на ранних стадиях следует отнести к вопросам предиктивной медицины – важного компонента современной медицины «5П». Такой подход к оценке патологии будет способствовать оптимизации диагностики заболевания и позволит выработать пути профилактики системных органов осложнений с позиций механизмов формирования, а также возможного прогноза его течения.

Цель – оценить частоту и особенности кожных проявлений при СКВ, проанализировав их взаимосвязь с активностью заболевания и поражением других органов и систем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Во время двухлетнего проспективного одномоментного исследования (2016–2018 гг.) в стационаре лечебных учреждений г. Сургута прошли лечение 53 пациента с СКВ (средний возраст $35 \pm 1,5$, 95 % доверительный интервал (ДИ) 32,4–38,5) с преимущественно хроническим течением заболевания ($n = 32$; 72 %). Соотношение женщин и мужчин составило 7 : 1 : $n = 46$ (87 %) и $n = 7$ (13 %) соответственно ($\chi^2 = 28,6$, $p < 0,01$). Средний возраст пациентов был сопоставим: женщины – $35 \pm 1,6$ года, 95 % ДИ 32,1–38,8; мужчины – 34,8 \pm 3,5 года, 95 % ДИ 26,2–43,4 ($p = 0,854$).

Критерием включения в исследование было наличие документированной СКВ. К критериям исключения отнесены иные ревматологические, а также дерматологические заболевания. Согласно рекомендациям Международного сотрудничества клиник системной красной волчанки (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC. 2012) и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR. 1997) диагноз «системная красная волчанка» у всех пациентов подтверждался наличием не менее 4 критериев, один из которых – иммунологический (антитела – АТ – к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК)), или антинуклеарный фактор (АНФ), в том числе АТ к Smith-антигену (Sm) или АТ к кардиолипину, или гипокомplementемия [13]. Воспалительную активность, связанную с СКВ, и варианты течения

заболевания определяли на основании медицинской документации в соответствии с критериями В. А. Насоновой [14]. Оценку степени активности СКВ проводили по международному индексу активности СКВ – Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA/SLEDAI) [13–14].

Средний балл по индексу SELENA/SLEDAI составил $6,5 \pm 0,8$ (95 % ДИ 4,7–8,3) и был сопоставим у мужчин ($6,8 \pm 2,0$; 95 % ДИ 1,8–11,8) и женщин ($6,5 \pm 0,8$; 95 % ДИ 4,5–8,5) ($p = 0,613$). Каждый второй пациент ($n = 29$; 55 %), вошедший в исследование, имел низкую активность заболевания, в трети наблюдений ($n = 15$; 28 %) была зарегистрирована умеренная активность. Меньшая доля пациентов ($n = 9$; 17 %) имела высокую и очень высокую степень активности.

В качестве основных методов исследования были использованы: метод опроса (сбор жалоб, анамнеза болезни, анамнеза жизни); объективное обследование (осмотр кожного покрова, слизистых оболочек, дериватов кожи, опорно-двигательного аппарата); лабораторно-инструментальные и иммунологические исследования с определением ведущих параметров для диагностики СКВ, по результатам которых были определены частота регистрации и виды дермальных поражений, а также их взаимосвязь с активностью заболевания.

Исследование выполнено на базе медицинских учреждений при положительном решении этического комитета учреждения с соблюдением этических норм Хельсинкской декларации, директив Европейского сообщества (8/609ЕС) и получением добровольного информированного согласия пациентов на участие в комплексном исследовании.

Для статистической обработки использовали Microsoft Excel 2007, IBM SPSS Statistics 22.0. Средние значения представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – средняя величина, σ – стандартное отклонение. Для сравнения средних величин в выборках использовали непараметрический критерий Крускала – Уоллиса. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. При анализе обращались к критерию χ^2 Пирсона. Вычисляли 95 %-й доверительный интервал (ДИ). Для выявления взаимосвязи кожных проявлений СКВ использовали факторный анализ методом главных компонент с использованием критерия «каменистой осыпи». При наблюдении были выделены два периода наибольшего осыпания: в первом – в точках с координатами 1, 2, 3, 4, 5 осыпание замедлялось наиболее существенно; а далее – в координатах до точки 11-го фактора. Общий процент дисперсии, который объединял 5 выделенных факторов, составил 41,27 %. Первый фактор несет наибольшую информацию о явлении, что определяется процентом использованной дисперсии. Каждый следующий фактор несет меньшую информацию. Для выделения кластеров ведущих кожных проявлений, определяющих активность СКВ, был использован кластерный анализ методом построения деревьев классификации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ультимативное большинство пациентов, вошедших в исследование – 90,5 % ($n = 48$), имели дермальные проявления СКВ, среди которых были обнаружены: lupus-дерматит (эритема в виде бабочки), алопеция, дискоидные очаги, хейлит, капиллярит, трофические язвы, фотосенсибилизация, пурпура, панни-

кулит, сетчатое ливедо (livedo reticularis), телеангиоэктазии, язвы слизистой ротовой полости, геморрагическая сыпь, центробежная эритема Биетта, энантемы ротовой полости. У 45 % ($n = 24$) пациентов именно с них манифестировало заболевание.

У 75 % ($n = 40$) больных был верифицирован патогномоничный lupus-дерматит в виде бабочки ($p < 0,05$). Стоит отметить, что все пациенты с высокой и очень высокой степенью активности имели данное патогномоничное поражение кожи. Вторым по частоте дермальным проявлением заболевания была алопеция, которая наблюдалась у каждого второго пациента ($n = 27$; 52 %), а также livedo reticularis ($n = 24$; 46 %) и телеангиоэктазии с синдромом Рейно ($n = 22$; 42 %). На долю иных вариантов поражения кожи пришлось меньший процент наблюдений (рис. 1).

В качестве моносимптомного дебюта заболевания в нашем наблюдении в каждом третьем случае ($n = 17$; 33 %) выступила патогномоничная для этого заболевания эритема в виде бабочки, несколько реже СКВ манифестировала с синдрома Рейно (включая телеангиоэктазии), алопеции и геморрагической сыпи – 17 %, 15 % и 13 % соответственно.

После определения наиболее часто регистрируемых кожных проявлений СКВ была поставлена задача установить их связь с активностью заболевания, а также выделить кластеры ведущих кожных проявлений, определяющих активность СКВ.

С помощью факторного анализа была получена диаграмма факторных нагрузок всех оцениваемых признаков во вращаемом пространстве. В качестве метода выделения был выбран метод главных компонент (всего было выделено 15 компонентов).

При установлении факторов для практического применения выбран критерий Scree plot («каменистой осыпи»). В нашем наблюдении были выделены два периода наибольшего осыпания: в точках с координатами 1, 2, 3, 4, 5 осыпание замедляется наиболее существенно (рис. 3); второй период – в координатах до точки 11. Следовательно, теоретически можно ограничиться пятью факторами, а при более подробной оценке – одиннадцатью.

Общий процент дисперсии, который объединял 5 выделенных нами факторов, или симптомокомплекс, составил 41,27 % (рис. 2). Первый симптомокомплекс несет наибольшую информацию об исследованном явлении, что определяется процентом использованной дисперсии. Каждый следующий фактор несет меньшую информацию.

Первый симптомокомплекс был назван «активность заболевания» (дисперсия системы – 11,38 %) со следующими признаками: активность заболевания (0,801), пол (0,753), SLEDAI (0,726), дискоидные очаги (-0,506). Стоит отметить отрицательную зависимость активности заболевания с наличием дискоидного поражения кожи. Аналогичная зависимость ранее нашла подтверждение в литературных данных [9].

Второй симптомокомплекс – «кожные проявления» (дисперсия системы – 9,05 %) включал в себя: капиллярит (0,646), алопеция (0,598), синдром Рейно (0,508), эритема в виде бабочки (0,506), фотосенсибилизация (0,509), артрит (0,502). Таким образом, фотосенсибилизация наиболее часто сопряжена с кожными проявлениями и развитием артрита. Однако стоит отметить, что в когорте обследуемых лиц фотосенсибилизация была зарегистрирована у каждого третьего пациента

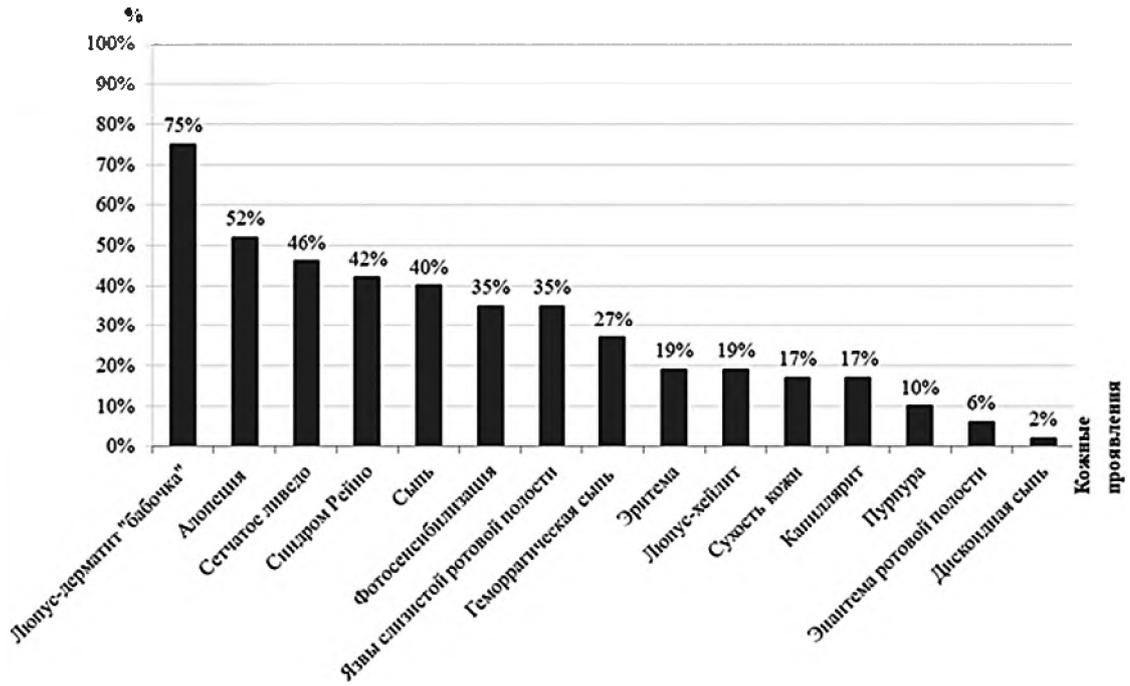


Рис. 1. Дермальные проявления СКВ

График собственных значений

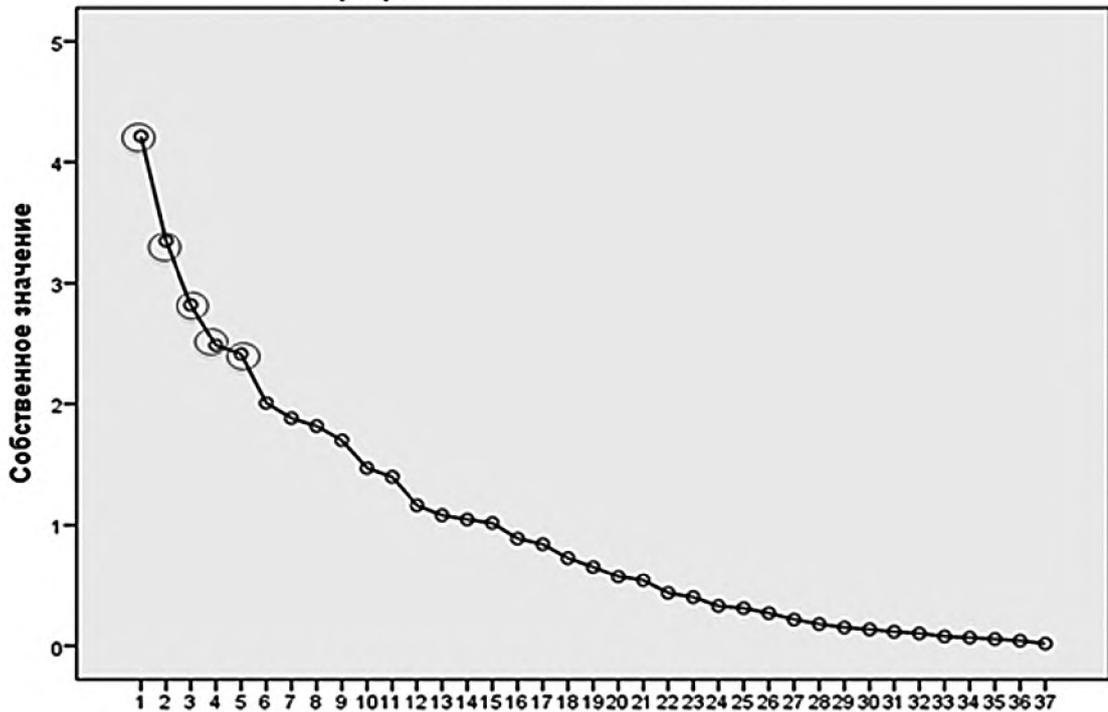


Рис. 2. Количество ведущих факторов по критерию «каменистой осыпи»

(35 %), тогда как согласно литературным данным она встречается у 2/3 пациентов с СКВ [15]. Вероятно, это связано с климатогеографическими условиями Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, среди которых преобладают недостаток ультрафиолета, продолжительная и холодная зима, измененный световой режим, геомагнитные возмущения.

При этом алопеция и синдром Рейно, имея отрицательную корреляционную зависимость от активности заболевания (-0,526 и -0,505 соответственно), наравне с дискоидными очагами отражают низкую активность СКВ. А фотосенсибилизация и пурпура (0,536 и 0,588), напротив, свидетельствуют в пользу

высокой активности заболевания. Стоит отметить и положительную корреляционную зависимость активности заболевания от патогномичного дерматита в виде бабочки (0,612).

Третий фактор «иммунологическая активность» (дисперсия – 7,62 %) состоит из гипокомplementии (0,719), АТ к ДНК (0,665), пурпуры (0,501). Таким образом, наиболее значимыми иммунологическими маркерами СКВ являются АТ к ДНК и гипокомplementия, обусловленная иммунокомплексным механизмом воспаления на фоне утраты иммунологической толерантности. Наличие данных иммунологических характеристик сопряжено с таким кожным проявле-

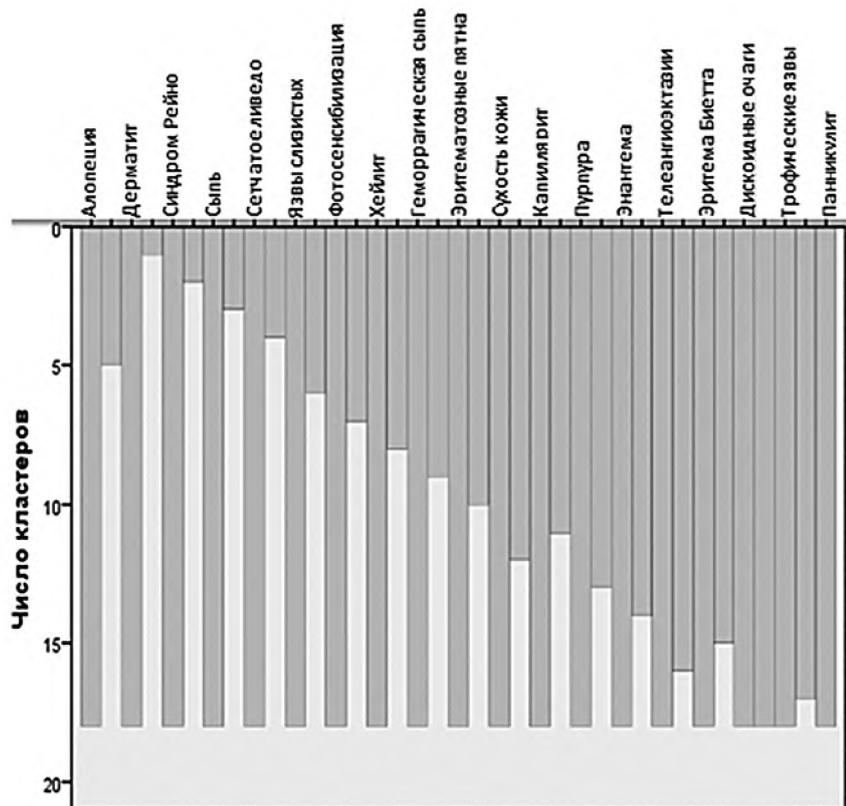


Рис. 3. Кластеры ведущих дермальных проявлений при СКВ

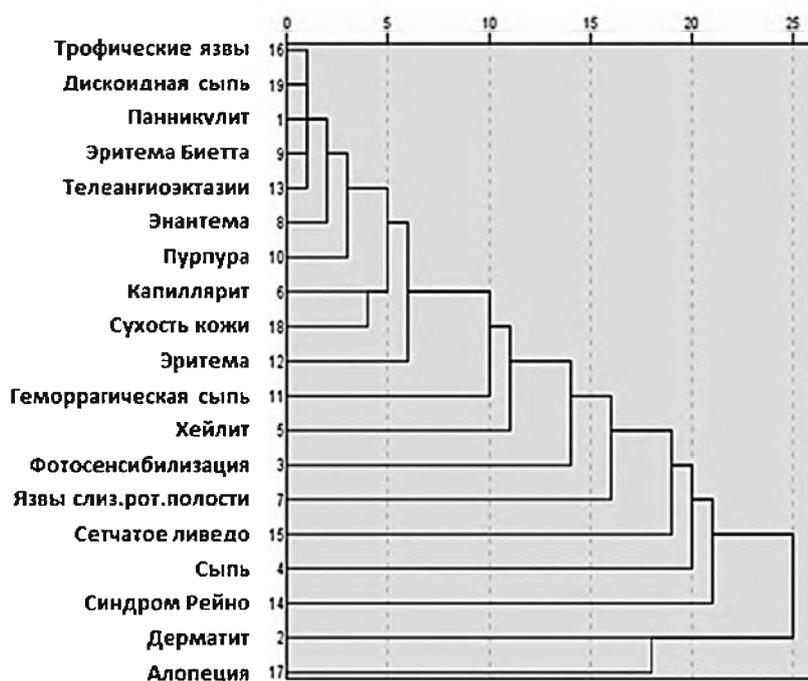


Рис. 4. Дендрограмма кластеров дермальных проявлений при СКВ

нием СКВ, как пурпура, которая, в свою очередь, согласно полученным результатам, является маркером активности СКВ.

Четвертый фактор (дисперсия – 6,71 %) наиболее связан с течением заболевания (0,624) и наличием панникулита (-0,515). Таким образом, панникулит является маркером острого течения заболевания и зачастую протекает с суставным синдромом, о чем свидетельствует положительная корреляционная связь между данными симптомами (0,533).

Пятый фактор – «висцеральный» (дисперсия – 6,51 %) наиболее связан с нейро-лупус (0,631), кардитом (0,594), нефритом (0,568), lupus erythematosus (LE)-феноменом (0,545), волчаночным антикоагулянтом (0,531), livedo reticularis (0,501), антифосфолипидным синдромом (АФС) (0,498). Наличие АФС и LE-феномена наиболее часто приводит к системным органным проявлениям заболевания, что можно объяснить мультисистемным микроангиопатическим тромбообразованием.



Рис. 5. Алгоритм диагностического подхода к ведению пациентов с СКВ (представлен авторами Д. А. Вишняк, Ф. Г. Омаровой впервые)

С помощью кластерного анализа путем иерархической кластеризации была получена дендрограмма кластеров ведущих наиболее прогностически значимых кожных проявлений при СКВ (рис. 3–4).

На основании выделенных нами данных был разработан алгоритм диагностического подхода к ведению пациентов с СКВ, который позволяет реализовать персонализированный предиктивный подход к обследованию и терапии пациентов. Ориентируясь на тот или иной вариант дерматологического поражения при СКВ, возможно предположить вариант течения заболевания и преимущественного органного поражения, на выявление которых необходимо как можно раньше направить диагностические и терапевтические возможности, что отражено в разработанном алгоритме диагностического подхода (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у тотального большинства пациентов с СКВ (90,5 %) регистрируются кожные проявления, с которых манифестирует заболевание в каждом втором наблюдении (45 %). При этом наиболее частыми вариантами поражения выступают патогномичный дерматит в виде эритемы в области скуловых дуг (75 %), алопеция (52 %), сетчатое ливедо (46 %) и синдром Рейно (42 %). Основными кожными проявлениями, определяющими низкую активность СКВ, являются: алопеция, синдром Рейно, дискоидная сыпь (-0,526, -0,505, -0,523 соответственно); фотосенсибилизация, пурпура, дерматит сопряжены с высокой активностью заболевания (0,536, 0,588, 0,612 соответственно). Выделение ведущих симптомокомплексов позволяет оптимизировать подходы к ведению пациентов с СКВ и ранней верификации системных органного поражений.

ЛИТЕРАТУРА

- Окороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 2. Ревматология. М. : Мед. лит., 2014. 576 с.
- Houssiau F. A., Vasconcelos C., D'Cruz D. et al. The 10-year Follow-Up Data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing Lowdose and High-Dose Intravenous Cyclophosphamide // Ann Rheum Dis. 2010. No. 69. P. 61–64.
- Насонов Е. Л. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: возможности белимумаба // Современная ревматология. 2014. № 4. С. 4–13.

REFERENCES

- Okorokov A. N. Diagnosis of diseases of internal organs. Vol. 2: Rheumatology. Moscow : Med. lit., 2014. 576 p. (In Russian).
- Houssiau F. A., Vasconcelos C., D'Cruz D. et al. The 10-year Follow-Up Data of the Euro-Lupus Nephritis Trial Comparing Lowdose and High-Dose Intravenous Cyclophosphamide // Ann Rheum Dis. 2010. No. 69. P. 61–64.
- Nasonov E. L. New Possibilities for Pharmacotherapy of Systemic Lupus Erythematosus: Possibilities of Belimumab // Modern Rheumatology Journal. 2014. No. 4. P. 4–13. (In Russian).

4. Aringer M., Burkhardt H., Burmester G. R. et al. Current State of Evidence on "off label" Therapeutic Options for Systemic Lupus Erythematosus, Including Biological Immunosuppressive Agents, in Germany, Austria, and Switzerland-a Consensus Report // *Lupus*. 2012. No. 21 (4). P. 386–401.
5. Bengtsson A. A., Rönnblom L. Systemic Lupus Erythematosus: Still a Challenge for Physicians // *J Intern Med*. 2017. No. 281. P. 52–64.
6. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T., Ohsumi Y. Autophagy in Yeast Demonstrated with Proteinase-Deficient Mutants and Conditions for its Induction // *J. Cell Biol*. 1992. No. 119 (2). P. 301–311.
7. Клюквина Н. Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения // *Современная ревматология*. 2011. № 4. С. 25–30.
8. Злобина Т. И., Казанцева Н. Ю. Трудная диагностика системной красной волчанки // *Сибирский медицинский журнал*. 2015. № 4. С. 114–117.
9. Камка Н. Н., Катаныхова Л. Л., Козловская О. В. Особенности кожных проявлений (экзантем) при некоторых медленных вирусных инфекционных заболеваниях // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2017. № 4. С. 6–10.
10. Потехин Н. П., Филатова Е. А., Фурсов А. Н. и др. Кожно-висцеральные взаимосвязи при системной красной волчанке // *Клиническая медицина*. 2012. № 7. С. 51–55.
11. Мишенева М. Д., Никитина Н. М. Особенности кожных проявлений у больных с системной красной волчанкой // *Бюл. мед. интернет-конференций*. 2013. Т. 3, № 2. С. 131.
12. Doria A., Amoura Z., Cervera R. et al. Annual Direct Medical Cost of Active Systemic Lupus Erythematosus in Five European Countries // *Ann Rheum Dis*. 2014. No. 73 (1). P. 154–160.
13. Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Никишина И. П. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Ч. 1 // *Вопросы современной педиатрии*. 2018. Т. 17. С. 19–37.
14. Насонова В. А. Системная красная волчанка. М.: Медицина, 1972. 193 с.
15. Robinson J. Lupus Photosensitivity and UV Light. 2018. URL: <https://www.webmd.com/lupus/lupus-photosensitivity-uv#2> (дата обращения: 22.04.2018).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вишняк Диана Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: diana100187@yandex.ru.

Омарова Фатима Габитовна – студент, Медицинский институт, Сургутский государственный университет.

ABOUT THE AUTHORS

Diana A. Vishnyak – PhD (Medicine), Assistant Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: diana100187@yandex.ru.

Fatima G. Omarova – Student, Medical Institute, Surgut State University.