

УДК 616.12-008.331.1-02:616.61

Е.Д. Космачева^{1,2}, С.М. Мартиросян^{1,2}, Н.А. Зубарева^{1,2}, А.Э. Бабич^{1,2*}

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Краснодар, Россия

✉ А.Э. Бабич, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: anna-babich1@yandex.ru

В статье представлен обзор литературных данных о современных взглядах на механизмы глюкокортикоидной артериальной гипертензии у реципиентов донорских органов. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. На фоне приема глюкокортикоидов повышение артериального давления развивается примерно в 15–20% случаев.

Мы обобщили основные механизмы, участвующие в генезе индуцированной глюкокортикоидами артериальной гипертензии: задержка натрия и увеличение объема циркулирующей жидкости, ГК-зависимая вазоконстрикция, повышенный синтез катехоламинов и экспрессия бета1-адренергических рецепторов, изменение чувствительности к норадреналину в результате повышенного синтеза эндотелина. В практической работе необходимо использовать безстероидные протоколы или минимизировать дозы у реципиентов внутренних органов, взвешивая риски отторжения трансплантата и возможные нежелательные побочные реакции при приеме глюкокортикоидов.

Ключевые слова: трансплантация, артериальная гипертензия, глюкокортикостероиды.

E.D. Kosmacheva^{1,2}, S.M. Martirosyan^{1,2}, N.A. Zubareva^{1,2}, A.E. Babich^{1,2*}

GLUCOCORTICOIDS AND ARTERIAL HYPERTENSION IN INTERNAL ORGANS RECIPIENTS

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ A.E. Babich, Scientific Research Institute – Ochapovsky RCH #1, 350086, Krasnodar, 167, 1st May str., e-mail: anna-babich1@yandex.ru

In this paper we present a review of literary data about the modern views on glucocorticoid arterial hypertension arrangement in donor organs recipients. Arterial hypertension is one of the main risk, pacing for cardiovascular complications development. In cases with glucocorticoids uptake arterial blood pressure develops approximately in 15–20%. We generalized the main schemes participating in genesis of the arterial hypertension induced by glucocorticoids: a time delay of sodium and increase in circulating liquid volume, GC -dependent vasoconstriction, increased synthesis of catecholamines and beta 1 – adrenergic receptor expression, change of noradrenaline sensitivity as a result of the increased endothelin synthesis. In a practical manipulation it is necessary to use non-steroid protocols or minimize doses in internal organs recipients, weighing risks of transplant rejection and possible undesirable side responses in cases with glucocorticoids administration.

Key words: transplantation, arterial hypertension, glucocorticosteroids.

В центрах трансплантации используют разнообразные протоколы иммуносупрессии. Двойная терапия иммуносупрессивными препаратами обычно включает ингибитор кальциневрина и глюкокортикоиды. Тройная терапия, как правило, состоит из ингибитора кальциневрина, глюкокортикоида и антиметаболического средства.

Глюкокортикоиды (ГК) – первые иммунодепрессанты, примененные при трансплантации органов,

все еще играют важную роль в иммуносупрессивной терапии, в особенности как первая линия лечения в целях профилактики криза отторжения. ГК регулируют множество физиологических процессов в организме. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о влиянии ГК на белковый, липидный и углеводный обмен. Многообразие эффектов гормонов обусловлено разнообразием механизмов их действия. ГК обладают не только способностью модулировать

геномные механизмы регуляции экспрессии генов, но и оказывать быстродействующие эффекты негеномной природы [1–3].

Рецепторы глюкокортикоидов, являющиеся транскрипционными факторами, способны регулировать экспрессию зависимых генов как в результате активации геномного механизма действия, так и оказывая белок-белковое взаимодействие с другими факторами транскрипции [4]. В настоящее время известно, что быстрые эффекты этого класса препаратов опосредуются взаимодействием с мембраной [1, 5]. Человеческий мембранный глюкокортикоидный рецептор впервые был описан на злокачественных лимфоцитах, а затем обнаружен на мононуклеарных клетках периферической крови здоровых доноров [6]. Самый высокий уровень экспрессии глюкокортикоидных рецепторов был зарегистрирован на Т-лимфоцитах [7]. Ядерный глюкокортикоидный рецептор связан в неактивной форме с белками шаперонного комплекса. Уровень экспрессии мембранного глюкокортикоидного рецептора значительно ниже по сравнению с цитоплазматическим и ядерным. Отмечено, что увеличению экспрессии мембранного глюкокортикоидного рецептора способствует добавление липополисахарида. Выявлено, что ГК могут оказывать супрессорное действие через Т-клеточный рецепторный белковый комплекс [6].

Глюкокортикоиды используют для лечения различных заболеваний благодаря мощному противовоспалительному, иммуносупрессорному и противоаллергическому действию [3, 8, 9].

Синтетические ГК чрезвычайно широко используются в клинической практике, в том числе для профилактики отторжения трансплантата [10, 11]. Угнетение продукции интерлейкинов и пролиферации Т-лимфоцитов являются базовыми механизмами иммуносупрессорного действия ГК. В отличие от цитостатиков, ГК оказывают более избирательное действие на клетки крови, не изменяя существенно эритро-, тромбо- и лейкопоз, в меньшей степени подавляют продукцию В-лимфоцитов. ГК-зависимая лейкопения опосредуется прежде всего перераспределением лимфоцитов из сосудистого русла в лимфоидные ткани. Препараты ингибируют экспрессию некоторых цитокинов (например, ИЛ-1, -2, -3 и -6, ФНО- α и ИФН- γ). Блокада антигенпредставляющими клетками экспрессии ИЛ-1 и ИЛ-6 имеет особое значение, поскольку перечисленные цитокины обеспечивают передачу критических сигналов для экспрессии ИЛ-2 активированными Т-клетками, что играет важную роль в процессе отторжения трансплантата.

ГК могут приводить к развитию многих нежелательных побочных реакций: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, нарушения липидного обмена, апноэ сна, остеопороз, миопатия, нарушения коагуляции и фибринолиза, замедление роста костей,

повышение восприимчивости к инфекциям, неблагоприятное воздействие на кожу и глаза, острую надпочечниковую недостаточность, поведенческие изменения [7, 12, 13].

Между приемом ГК и развитием сердечно-сосудистых заболеваний прослеживается прямая причинно-следственная связь. Популяционное исследование Souverein P.C. и соавторов показало, что пациенты, принимавшие системно ГК, имели более высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, остановка сердца и цереброваскулярная болезнь) в течение 1–5 лет наблюдения [14].

АГ характерна для больных, принимающих ГК, и развивается примерно в 15–20% случаев [15, 16]. Ранние экспериментальные исследования кардиотропных эффектов показали способность ГК влиять как на кровеносные сосуды, так и на сердце. В частности, введение дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг в сутки внутрь у собак сопровождалось уменьшением сердечного выброса и увеличением общего сопротивления периферических сосудов, а 24-часовая инфузия (125 мг/кг в час) повышала среднее давление крови, снижала кровоток в почках и брыжейке у крыс [17, 18]. Дексаметазон у людей (3 мг/сут в течение 7 дней) также повышал центральное и общее сопротивление периферических сосудов [19].

В короткие сроки от начала приема ГК наблюдается увеличение частоты не только АГ, но и инсулинорезистентности, сахарного диабета, дислипидемии [20, 22]. Большое количество работ подтверждают факт развития метаболического синдрома и повышение сердечно-сосудистых рисков у реципиентов внутренних органов на различных режимах иммуносупрессивной терапии, особенно с включением в схему лечения высокодозированных ГК [23–25].

Минералокортикоидные рецепторы обычно активируются при связывании альдостерона и кортикостероидов, следствием чего является усиленная реабсорбция воды и ионов натрия в почках [26]. Известно, что глюкокортикоидный рецептор экспрессируется практически во всех типах клеток и тканей с вариацией от 2000 до 30 000 сайтов связывания на клетку [9, 27]. ГК вызывают активную стимуляцию минералокортикоидных рецепторов, снижая выведение натрия в почках, и, как следствие, увеличивая объем циркулирующей жидкости с дальнейшим повышением системного АД [28–40]. Кортикостероиды с ярким минералокортикоидным эффектом, такие как флудрокортизон и гидрокортизон вызывают максимальную задержку жидкости. Другие представители этой группы (преднизон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон) также способны активировать минералокортикоидный рецептор, задерживать натрий и повышать АД [31, 32]. Кортикостероид-индуцированная задержка жидкости может быть до-

статочным патофизиологическим механизмом для инициации АГ de novo, тем более этот механизм способен усугубить уже существующую АГ до трансплантации органов [33].

Первоначально предполагали, что только задержка натрия и увеличение объема циркулирующей жидкости объясняет рост артериального давления на фоне глюкокортикоидов. В дальнейшем стало понятно, что основным механизмом является усиление прессорного ответа [32, 34]. В настоящее время наиболее убедительна концепция ГК-зависимой артериальной гипертензии, основанная на фактах о дисбалансе между вазоконстрикцией и вазодилатацией с усилением вазоконстрикции, приводящей к повышению общего периферического сопротивления. Механизмами ГК-зависимой вазоконстрикции являются повышенный синтез катехоламинов и экспрессия бета1-адренергических рецепторов [35, 36]. Кроме того, происходит изменение чувствительности тканей к норадреналину в результате повышенного синтеза эндотелина [9, 37]. В ряде экспериментов доказано снижение порога и максимального ответа на норадреналин в сосудах брыжейки животных, получающих дексаметазон [17]. В ряде работ изучен катализ продукции адреналина, изменение чувствительности альфа1-адренергических рецепторов в гладкой мускулатуре сосудов [38–40].

С введением в практику новых клинико-фармакологических групп иммуносупрессивных препаратов, в меньшей степени в сравнении с ГК влияющих на гемодинамику, углеводный и липидный обмен, появились попытки исследований результатов лечения с использованием схем ранней отмены ГК. Все большее число сторонников использует «бесстероидные» протоколы. В настоящее время «бесстероидные» протоколы определяются как те, в которых вообще не используются глюкокортикоиды, или же используются только в интраоперационном и ближайшем послеоперационном периоде (не более 7 дней). Теоретические преимущества исключения глюкокортикоидов: отсутствие зависимости от глюкокортикоидов у пациентов, не подвергавшихся воздействию этих препаратов; устранение всех потенциальных побочных эффектов с момента пересадки печени; отсутствие отрицательного воздействия на естественный процесс индукции толерантности. В современных протоколах прослеживается тенденция уменьшения доз ГК, так как снижение дозы, ранняя отмена или приостановка лечения в целом могут снизить риски реализации прогипертензивного действия ГК и/или улучшить контроль АД. В отдаленной перспективе возможно получение новых молекул ГК с меньшим числом нежелательных побочных реакций. Предпосылкой к этому является способность ГК оказывать разнонаправленные эффекты благодаря разным подтипам ГК-рецепторов. В част-

ности, фосфоинозитидный 3-киназный (PI3Ks) сигнальный путь, реализующийся через взаимодействие α - ГК рецептора, приводит к защитным эффектам относительно сердечно-сосудистой системы и головного мозга [3]. Помимо давно известных альфа - рецепторов и бета-рецепторов к ГК, оказывающих в ряде случаев противоположные эффекты, в последние годы были определены три изоформы: ГР-Г, ГР-А и ГР-Р, о роли которых в настоящее время известно крайне мало, их физиологическая роль остается невыясненной [2, 3]. Кроме того, в работе Cruz-Topete D и соавторов, опубликованной в 2015-м году, подчеркивается выявленное в последнее десятилетие разнообразие и недостаточное на сегодняшний день понимание механизмов сигнализации ГК [2]. Ряд авторов подчеркивает необходимость более подробного изучения клеточных сигнальных путей, активирующихся под влиянием ГК, что позволит не только объяснить разнонаправленные эффекты гормонов, но и даст новые возможности в области разработки таргетных фармакологических молекул [1, 2].

Литература/References

1. Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. Гены и клетки. 2017; 1(12): 27–33. [Litvinova L.S. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids. *Genes and cells*. 2017; 1(12): 27–33. (In Russ.)]
2. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-Inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015; 22(1-2): 20–32.
3. Baschant U, Tuckermann J. The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2010; 120(2-3): 69–75.
4. Калинина Т.С., Сухарева Е.В., Дыгало Н.Н. Канонический и неканонический механизмы действия глюкокортикоидных гормонов стресса. Успехи физиологических наук. 2016;3(47):59–69. [Kalinina T.S., Sukhareva E.V., Dygalo N.N. Canonical and Noncanonical Mechanisms of Glucocorticoid Stress Hormones Action. *Advances in physiology sciences*. 2016; 3(47):59–69. (In Russ.)]
5. Revollo JR, Cidlowski JA. Mechanisms generating diversity in glucocorticoid receptor signaling. *Glucocorticoids and Mood: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1179: 167–78.
6. Kelly A, Bowen H, Jee YK et al. The glucocorticoid receptor beta isoform can mediate transcriptional repression by recruiting histone deacetylases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121(1): 203–8.
7. John K, Marino JS, Sanchez ER, et al. The glucocorticoid receptor: cause of or cure for obesity? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016; 310(4): 249–57.

8. Oppong E, Cato AB. Effects of Glucocorticoids in the Immune System. In: Wang J.C., Harris Ch., editors. *Glucocorticoid signaling from molecules to mice to man. Advances in Experimental Medicine and Biology.* New York: Springer; 2015: 217–33.
9. Adcock IM, Caramori G. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. *Immunology and Cell Biology.* 2001; 79(4): 376–84.
10. Saleh K.J., Kurdi A.J., El-Othmani M.M. et al. Perioperative Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2015; 23(9): 38–48.
11. Hartmann K., Koenen M., Schauer S. et al. Molecular Actions of Glucocorticoids in Cartilage and Bone During Health, Disease, and Steroid Therapy. *Physiol. Rev.* 2016; 96(2): 409–47.
12. Peppas M, Krania M, Raptis SA. Hypertension and other morbidities with Cushing's syndrome associated with corticosteroids: a review. *Integr Blood Press Control.* 2011;4:7-16. DOI: 10.2147/IBPC.S9486. Epub 2011 Mar 3.
13. Ayroldi E., Macchiarulo A., Riccardi C. Targeting glucocorticoid side effects: selective glucocorticoid receptor modulator or glucocorticoid-induced leucine zipper? A perspective. *Faseb J.* 2014; 28(12): 5055–70.
14. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart.* 2004; 90(8): 859–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fhrt.2003.020180>.
15. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, et al. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33(5):829–839.
16. Bohlke M, Barcellos FC, Rocha M, et al: Predictors of hypertension following successful renal transplantation: a population-based study. *Transplant Proc.* 2009; 41: 3743–46.
17. Nakamoto H, Suzuki H, Kageyama Y, et al. Characterization of alterations of hemodynamics and neuroendocrine hormones in dexamethasone induced hypertension in dogs. *Clin Exp Hypertens A.* 1991;13(4):587–606. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109%2F10641969109045071>
18. Gardiner SM, Kemp PA, March JE, et al. Effects of dexamethasone and SB 209670 on the regional haemodynamic responses to lipopolysaccharide in conscious rats. *Br J Pharmacol.* 1996;118(1):141-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.14765381.1996.tb15377.x>.
19. Pirpiris M, Sudhir K, Yeung S, et al. Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans. *Hypertension.* 1992; 19(6Pt1):567–74. DOI:<http://dx.doi.org/10.1161%2F01.HYP.19.6.567>
20. Muñoz SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl. Surg.* 1995; 1(5): 29-38.
21. Pagadala M, Dasarathy S, Eghtesad B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl.* 2009; 15(12) 1662–1670.
22. Hryniewiecka E, Zegarska J, Paczek L. Arterial hypertension in liver transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2011;43(8):3029-3034.
23. Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD et al. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(2): 850–857.
24. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents // *Am. J. Transplant.* 2002; 2(9):807–818.
25. Rike AH, Mogilishetty G, Alloway RR et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin. Transplant.* 2008; 22(2):229–235.
26. Карабаева А.Ж. Минералкортикоидные рецепторы и альдостерон. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2008;2(7):11–16. [Karabaeva A.Zh. Mineralokortikoidna receptors and aldosterone. *Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2008; 2(7): 11–16. (In Russ.)]
27. Есаян А.М., Каюков И.Г., Карабаева А.Ж. Минералкортикоидные рецепторы: структура, механизмы активации. Нефрология. 2006; 2(10): 28–32. [Essaian A.M., Kayukov I.G., Karabaeva A.Zh. Mineralocorticoid receptors: structure, mechanisms of activation. *Nephrology.* 2006; 2(10): 28–32. (In Russ.)]
28. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003; 17:575–589.
29. Kassel LE, Odum LE. Our own worst enemy: pharmacologic mechanisms of hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015; 22: 245–52. doi:10.1053/j.ackd.2014.10.002.
30. State registry of medicines. [Государственный реестр лекарственных средств (In Russ.)] <http://grls.rosminzdrav.ru>.
31. Hari P, Bagga A, Mantan M. Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisolone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 2004; 41:993–1000.
32. Clyburn EB, Di Pette DJ. Hypertension induced by drugs and other substances. *Semin Nephrol.* 1995; 15:72–86.
33. Hricik DE, Lautman J, Bartucci MR, et al. Variable effects of steroid withdrawal on blood pressure reduction

in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 1992; 53(6):1232–1235.

34. Taler SJ, Text SC, Canzanello VJ, et al. Role of steroid dose in hypertension early after liver transplantation with tacrolimus (FK506) and cyclosporine. *Transplantation*. 1996;62(11):1588–1592.

35. Saruta T, Suzuki H, Handa M, et al. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62(2): 275–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210%2Fjcem-62-2-275>.

36. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(3):467–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.beem.2006.07.006>.

37. Kirilov G, Tomova A, Dakovska L et al. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(6):549–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1530%2Faje.0.1490549>.

38. Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1991;88(2):385–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172%2FJCI115315>.

39. Haigh RM, Jones CT. Effect of glucocorticoids on alpha 1-adrenergic receptor binding in rat vascular smooth muscle. *J Mol Endocrinol*. 1990; 5(1):41–8.

40. Yard AC, Kadowitz PJ. Studies on the mechanism of hydrocortisone potentiation of vasoconstrictor responses to epinephrine in the anesthetized animal. *Eur. J. Pharmacol*. 1972; 20:1–9.

Сведения об авторах

Космачева Е.Д., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии №1 ФГБОУ ВО Кубанского государственного медицинского университета, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского», главный кардиолог Краснодарского края (Краснодар, Россия). E-mail: kosmachova_h@mail.ru

Мартirosян С.М., врач-кардиолог, ГБУЗ НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, аспирант кафедры терапии №1 ФГБОУ ВО Кубанского государственного медицинского университета (Краснодар, Россия). E-mail: martirosyan.krd@mail.ru.

Зубарева Н.А., врач-клинический фармаколог, ассистент кафедры терапии №1 ФГБОУ ВО Кубанского государственного медицинского университета, ГБУЗ «НИИ – ККБ №1», главный клинический фармаколог Краснодарского края (Краснодар, Россия). E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru.

Бабич А.Э., врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского», аспирант кафедры терапии №1 ФГБОУ ВО Кубанского государственного медицинского университета (Краснодар, Россия). E-mail: anna-babich1@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 03.11.2017 г.

Authors credentials

Kosmachova E.D., PhD, professor, head of therapy department #1 Kuban State Medical University, chief medical officer Scientific Research Institute – Ochapovsky RCH #1, chief cardiologist of Krasnodar region (Kasnodar, Russia). E-mail: kosmachova_h@mail.ru.

Martirosyan S.M., cardiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky RCH #1, post-graduate student, therapy department #1 Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: martirosyan.krd@mail.ru.

Zubareva N.A., clinical pharmacologist, assistant professor of therapy department #1 Kuban State Medical University, Scientific Research Institute – Ochapovsky RCH #1, chief clinical pharmacologist of Krasnodar region (Krasnodar, Russia). E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru.

Babich A.E., gastroenterologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky RCH #1, post-graduate student, therapy department #1 Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: anna-babich1@yandex.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 03.11.2017