

Л.Г. Воронков, д.м.н., профессор, руководитель отдела сердечной недостаточности ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Анемия у пациента с ХСН: как оценивать и как лечить?

Истекшие полтора десятилетия принесли немалый объем новых знаний о механизмах развития анемии, нередко наблюдающейся у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Частота выявления анемии, критериями которой согласно ВОЗ является концентрация гемоглобина (Hb) в крови менее 13 г/дл у мужчин и менее 12 г/дл у женщин, по данным современных исследований, колеблется от 16 до 48%, возрастая по мере увеличения класса по NYHA. Причинами стойкого интереса исследователей к проблеме анемии при ХСН является, с одной стороны, ее существенное негативное влияние на клинический прогноз пациентов с ХСН, а с другой – значительное, пропорциональное выраженности анемии снижение функциональных возможностей и качества жизни пациентов. Возможные механизмы снижения уровня Hb при ХСН многообразны и могут сочетаться у одного и того же пациента, что в целом позволяет говорить о многофакторном генезе феномена анемии при данном синдроме.



Л.Г. Воронков

Механизмы, которые могут участвовать в формировании анемии у пациента с ХСН

1. Ренальный механизм. Его актуальность не вызывает сомнений, поскольку существенное и тесно сопряженное с ухудшением клинического прогноза снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,72 м² наблюдается у 50–57% пациентов с ХСН. Классическая схема анемии почечного генеза предполагает снижение эритропоэтина (ЭП)-синтезирующей функции почек, пропорциональное выраженности повреждения последних, что влечет за собой уменьшение эритропоэза. Вышеуказанный ренальный, связанный со снижением выработки ЭП механизм становится актуальным при уменьшении СКФ <35–40 мл/мин/1,72 м².

У пациентов с ХСН снижение ренального кровотока, обусловленное вазоконстрикторным влиянием высоких нейrogормонов (РАС, норадреналин) на почечные сосуды, выступает стимулом к усилению выработки ЭП через механизм гипоксии. С этим согласуется тот факт, что у большинства пациентов с ХСН и анемией определяются не сниженные, а, напротив, повышенные либо нормальные уровни ЭП. Данную ситуацию трактуют как резистентность к эндогенному ЭП, в основе которой лежат десенситизация рецепторов к ЭП, обусловленная влиянием воспалительных цитокинов, дисфункция таргетных клеток костного мозга на фоне его хронической гипоксии, прямое угнетение пролиферации последних воспалительными цитокинами. В то же время для пациентов с ХСН, имеющих тяжелую ренальную дисфункцию, которая, как правило, отражает выраженные необратимые структурные изменения паренхимы почек, характерным является снижение ЭП-образующей функции последних. Поэтому бытующий ныне в литературе термин «кардиоренальный анемический синдром» в строгом смысле применим именно к категории пациентов с анемией с сопутствующим тяжелым нарушением азотовыделительной функции почек. По данным D. Scrutinio и соавт., из 326 пациентов с систолической ХСН и сопутствующей анемией снижение величины СКФ <30 мл/мин/1,73 м² имело место у 50 (15,3%).

2. Иммуновоспалительный механизм. Последний играет ведущую роль в подавлении эритропоэза в условиях хронических инфекций, онкологических заболеваний и при некоторых других состояниях, характеризующихся системной иммуновоспалительной активацией (ревматоидный артрит, диффузные болезни соединительной ткани, сахарный диабет и др., а также ХСН). В вышеозначенном механизме главным «действующим лицом» выступают провоспалительные цитокины (TNF, интерлейкины 1 и 6, гамма-интерферон, бактериальные липополисахариды), те или иные из которых прямо либо опосредованно: 1) блокируют транспорт железа внутри эритроцита в кровь; 2) угнетают высвобождение депонированного железа из РЭС (ретикулоэндотелиальный блок) и гепатоцитов. Ключевым посредником такого рода блокады выступает синтезируемый в печени гепсидин, секреция которого стимулируется провоспалительными цитокинами, а также застойными явлениями в печени. В результате возникает так называемый функциональный дефицит железа, состоящий в том, что при наличии достаточных запасов этого элемента наблюдается его нехватка для эритропоэза. Наконец, провоспалительные цитокины играют ведущую роль в формировании резистентности к эндогенному ЭП (см. выше).

Анемия, наблюдающаяся на фоне функционального железодефицита в условиях системного воспаления, терминологически определена как анемия хронического заболевания (АХЗ). Для данного состояния, наряду с уменьшением содержания железа в крови и сниженной сатурацией железом трансферрина, характерен нормальный либо повышенный уровень ферритина. В пользу АХЗ могут также свидетельствовать повышенные уровни циркулирующих биомаркеров воспаления (С-реактивный протеин, воспалительные цитокины). Для АХЗ более характерен нормоцитоз – средний корпускулярный объем эритроцита (MCV) находится в пределах 80–100 фл, однако у 1/5–1/3 таких пациентов анемия носит характер микроцитарной (показатель MCV <80 фл). Доля АХЗ в структуре всех случаев анемии при ХСН достигает 60%.

3. Истинный (абсолютный) железодефицит. При ХСН он может быть связан с нарушением кишечной абсорбции железа и микропотерями крови. К возможным причинам

нарушения всасывания железа у пациентов с ХСН относят отек и утолщение стенок кишечника, снижение кровотока в органах брюшной полости, анорексию и недостаточное питание. Микропотери крови, роль которых у пациентов с ХСН, возможно, недооценивается, могут быть связаны с регулярным приемом большинством из них ацетилсалициловой кислоты либо антикоагулянтов.

Частота истинного железодефицита среди пациентов с ХСН и сопутствующей анемией колеблется, по разным данным, от 5 до 21%. Для абсолютного железодефицита, помимо сниженной сатурации трансферрина и повышения содержания в плазме его растворимых рецепторов, характерным является снижение концентрации циркулирующего ферритина. Хотя традиционным критерием абсолютного железодефицита считается уровень ферритина <30 мкг/л, для пациентов с ХСН в последнее время в качестве такого критерия рассматривается величина <100 мкг/л. Это обусловлено результатами оценки уровней ферритина у пациентов с тяжелой ХСН в зависимости от наличия у них истощения депо железа по данным пункционной биопсии костного мозга. Так, у пациентов с истощением запасов Fe средний уровень ферритина в крови составил 75 мкг/л, а у пациентов с сохранным пулом депонированного железа – 211 мкг/л [40].

Истинная железодефицитная анемия является микроцитарной (показатель MCV (<80 фл) и гипохромной (среднее содержание Hb в эритроците – MCH – <27 пг).

4. Гемодилюция. Увеличенный объем циркулирующей плазмы, характерный для гиперволемии, наблюдающейся в фазе декомпенсации ХСН, снижает гематокрит и, соответственно, показатель концентрации Hb в крови – так называемая псевдоанемия, о которой представляется возможным говорить лишь в случаях, когда достижению эуволемии сопутствует нормализация уровня Hb без применения специфической терапии. Вместе с тем вышеозначенный гемодилюционный механизм, по-видимому, может принимать участие в формировании показателя Hb крови и у многих клинически стабильных пациентов с ХСН. Об этом могут свидетельствовать результаты исследований, в которых с помощью современных радиоизотопных методов было продемонстрировано увеличение объема циркулирующей плазмы у 40–50% пациентов с ХСН, не имевших на момент исследования явных объективных признаков гиперволемии.

5. Дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. Удельный вес макроцитарной анемии, связанной с вышеуказанным дефицитом, относительно невелик (5–8%) и, как правило, сопряжен с соответствующими коморбидными состояниями (алкоголизм, парентеральное питание, заболевание либо резекция желудка или тонкого кишечника и т.п.).

6. Влияние лекарственных препаратов. Помимо препаратов, способных обусловить повреждение слизистых ЖКТ и тем самым спровоцировать микро- или макрокровотечение (аспирин, нестероидные противовоспалительные средства), следует упомянуть ряд лекарств, применению которых сопутствует риск подавления эритропоэза, – цитостатики, некоторые антибактериальные средства. Наибольшее внимание привлекают данные о способности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) подавлять эритропоэз. Это, в частности, объясняют тем, что АПФ принимает активное участие в биотрансформации белка Ac-SDKP – мощного ингибитора гемопоэза. Вместе с тем на сегодняшний день клинические исследования, убедительно подтверждающие связь приема ИАПФ со снижением уровня Hb, отсутствуют, а наличие анемии в действующих рекомендациях не относится к числу противопоказаний к назначению данного класса препаратов.

Вышеизложенное наглядно демонстрирует многофакторный характер анемии при ХСН. Это естественным образом предполагает возможность сочетания различных механизмов ее формирования у одного и того же пациента. Вместе с тем уточнение вышеозначенных механизмов развития анемии в каждом конкретном случае остается актуальным. Учитывая потенциально сложную природу анемии при ХСН, у данной категории пациентов понятия «ренальная анемия», «анемия хронического заболевания», «дилюционная анемия» вряд ли должны звучать как диагностические термины. Однако точная оценка природы анемии, безусловно, представляется полезной для правильного подхода к ее коррекции.

Переходя к теме лечения ХСН, сразу следует заметить, что до настоящего времени в документах Европейского кардиологического общества по лечению ХСН, включая ныне действующий документ редакции 2012 г., не содержится сформулированных в соответствии с существующей доказательной базой конкретных рекомендаций по фармакотерапии сопутствующей анемии. Вместе с тем расширение наших знаний в данной области за последние годы, базирующееся на результатах некоторых новых завершенных исследований (см. далее), позволяет надеяться на изменение ситуации в лучшую сторону в новых Европейских рекомендациях по лечению СН, выход которых ожидается в 2016 г.

До недавнего времени в качестве оправданной рассматривалась стратегия лечения анемии при ХСН с помощью эритропоэзстимулирующих агентов, в том числе используемых в комбинации с препаратами железа. В ряде рандомизированных клинических испытаний, выполненных начиная с 2000 г., было установлено, что применение рекомбинантного ЭП (эпоэтин) у пациентов с ХСН и анемией способно восстанавливать уровень Hb до целевых значений с сопутствующими благоприятными клиническими эффектами в виде снижения класса по NYHA, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения параметров качества жизни, улучшения систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Вместе с тем еще с конца 1990-х годов начали накапливаться данные о повышении риска сердечных-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, на фоне использования эритропоэзстимулирующих препаратов. Так, крупное исследование NHST (1998), включившее более 1 тыс. гемодиализных пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца или ХСН, было прекращено досрочно из-за соображений безопасности в связи с выявленным статистически достоверным трендом в сторону увеличения частоты случаев смерти. Конец эры эритропоэтин-стимулирующих средств при ХСН наступил после окончания широкомасштабного (2278 пациентов) исследования RED-HF, в котором использование darbepoэтина у пациентов с систолической ХСН и уровнем Hb от 9,0 до 12,0 г/дл хотя и сопровождалось, в сравнении с плацебо, нормализацией уровня Hb и улучшением качества жизни, было ассоциировано с достоверным (p=0,01) увеличением частоты тромбоэмболических осложнений. Более того, в выполненном в США и обнародованном в 2014 г. ретроспективном обсервационном исследовании, включившем более 2 тыс. пациентов с ХСН и ренальной дисфункцией (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), лечение ЭП ассоциировалось с увеличением риска смерти на 40% (p=0,02), почти двукратным высокодостоверным (p<0,001) возрастанием риска возникновения острого коронарного синдрома наряду с достоверным увеличением количества госпитализаций.

В качестве возможных причин вышеуказанных неутешительных результатов рассматривается повышение гематокрита (и, соответственно, вязкости крови), влекущее за собой возрастание риска тромбоза, а также повышение артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, нередко сопутствующее применению ЭП. Так или иначе, в сложившейся ситуации для лечения хронической немакроцитарной анемии при ХСН у клиницистов осталось единственное «оружие» в виде препаратов железа. Последние представлены пероральными и внутривенными формами.

Пероральные формы. Их преимуществом является относительно невысокая стоимость, а главным недостатком – низкая всасываемость. До последнего времени пероральные препараты железа были представлены исключительно двухвалентными формами в виде сульфатной и глюконатной солей. Их существенный недостаток состоит в том, что окислению Fe²⁺ в Fe³⁺ в слизистой кишечника сопутствует образование свободных радикалов, оказывающих локальное токсическое действие. Оксидантный стресс клеток ЖКТ является причиной весьма частых, наблюдающихся примерно у 60% пациентов, желудочно-кишечных жалоб в виде изжоги, тошноты, запоров либо диареи, которыми

сопровождается применение пероральных препаратов двухвалентного железа. Переносимость последних улучшается при совмещении их приема с приемом пищи, однако такой подход, в свою очередь, существенно ухудшает их всасываемость, что обуславливает значительные трудности в достижении баланса между минимизацией побочных эффектов и максимизацией усвояемости препарата Fe^{2+} . Значение оксидантного стресса ЖКТ, провоцируемого поступлением экзогенного Fe^{2+} , не ограничивается желудочно-кишечным дискомфортом как таковым. Согласно данным экспериментальных исследований длительный прием солей двухвалентного железа через механизм оксидантного стресса может вызывать деструкцию клеточных мембран, повреждение ДНК и иммунные нарушения. Через тот же механизм вышеуказанные соли усугубляют выраженность экспериментального колита, негативно влияя на кишечную микрофлору, а также могут увеличивать риск развития железистых опухолей кишечника.

Вышеуказанных последствий, связанных со свободно-радикальным повреждением ЖКТ, возможно избежать при применении трехвалентного железа в виде перорального Fe^{3+} — полимальтозного комплекса; он содержит полимальтозную оболочку, обеспечивающую контролируемое высвобождение железа и одновременно минимизирующую его контакт с пищей и другими лекарствами.

Универсальным ограничением пероральной ферротерапии является ее малоеффективность при патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями всасывания железа, которые имеют место у большинства больных с клинически выраженной ХСН. В качестве причин недостаточной абсорбции железа у таких пациентов рассматриваются отек слизистой кишечника и сниженный (на 30–43%) кишечный кровоток. Кроме того, при АХЗ, механизм которой актуален для ХСН, повышенные уровни гепсидина угнетают транспортировку ферропортина железа внутри энтероцита, целью которой является поступление Fe в кровь. К дополнительным факторам, способным ограничить всасывание препаратов железа в кишечнике, относятся прием некоторых медикаментов (например, блокаторов H_2 -рецепторов), паретические расстройства со стороны желудка, нередко наблюдающиеся при диабете.

Наиболее существенным недостатком стратегии коррекции железодефицита с помощью пероральных форм Fe является недостаточная скорость восполнения ими запасов железа. Так, суточная доза железа, требующаяся для восполнения его дефицита, составляет 1000 мг. Биодоступность пероральных форм железа составляет примерно 10%. Исходя из обычной дозы сульфата железа (100–200 мг/сут), в том «идеальном» случае, если пациент адекватно переносит дозу в 200 мг и не имеет предпосылок к нарушению всасывания железа, ежедневное восполнение его запаса составит 20 мг, что потребует минимум 50 дней для устранения железодефицита. При менее благоприятном сценарии — если это пациент с выраженной ХСН (при которой абсорбция железа снижена примерно на 50%), который способен переносить лишь дозу 100 мг/сут, — ежедневное восполнение дефицита железа составит не более 5 мг, что потребует 200 дней для полного восстановления его запасов. В реальной практике для этого может потребоваться еще больший промежуток времени из-за спорадических пропусков приема очередной дозы по случайным причинам или из-за желудочно-кишечного дискомфорта. Приведенные расчеты свидетельствуют, что надлежащая результативность пероральной ферротерапии может быть достигнута при условии ее длительности более 6 мес. В то же время для полного восстановления запасов железа достаточно от одной до нескольких его внутривенных инъекций. Поэтому внутривенная ферротерапия сегодня рассматривается в качестве приоритетного подхода к коррекции железодефицита и сопряженной с ним анемии.

Внутривенные препараты железа. Современные внутривенные препараты железа воплощены в виде сфероподобных коллоидных микрочастиц железо-углеводной природы. Ядро такой микрочастицы содержит Fe^{3+} в виде оксигидроксидного комплекса, его окружает углеводная оболочка различной (в зависимости от запатентованной лекарственной формы) природы, обеспечивающая микрочастице стабильность в растворе и в кровотоке. Введенные внутривенно вышеуказанные частицы инкорпорируются фагоцитами РЭС, которые разрушают их оболочку и далее выбрасывают ионы трехвалентного железа в кровоток, где они немедленно связываются с трансферрином для последующего транспортирования в костный мозг. Экспорт железа из макрофагов в кровоток осуществляется транспортным белком ферропортином. При функциональном дефиците железа, свойственном иммуновоспалительному механизму анемии (при АХЗ), повышенные уровни гепсидина вызывают деградиацию ферропортина и, соответственно, задержку Fe внутри макрофагов (гепсидиновый, или ретикуло-эндотелиальный, блок). После внутривенной инъекции препаратов железа наблюдается быстрое нарастание его концентрации внутри макрофагов, что индуцирует гиперэкспрессию ферропортина, и тем самым гепсидиновый блок преодолевается. Именно этим механизмом объясняется эффективность внутривенных форм железа при его относительном (функциональном) дефиците.

В настоящее время на европейском рынке доступны четыре внутривенные лекарственные формы железа, различающиеся природой углеводной оболочки, дозированием

и технологией назначения, — железа декстран, глюконат железа, сахарат железа и карбоксимальтоза железа. Первые две формы, особенно железа декстран, характеризуются меньшей безопасностью применения в сравнении с последними двумя формами. Так, согласно базе данных FDA, охватившей период 1997–2002 гг., при применении декстрана железа наблюдали 29,2 случая угрожающих жизни анафилактических реакций на 1 млн пациентов, глюконата железа — 10,5, сахарата железа — 4,2. В ныне действующих в США рекомендациях по лечению пациентов с хронической болезнью почек говорится о нежелательности использования внутривенного декстрана железа. Наиболее современной из вышеуказанных лекарственных форм является карбоксимальтоза железа. Ее преимущества — низкий окислительно-восстановительный потенциал и, соответственно, возможность назначения большей, в сравнении с другими названными формами, разовой дозы железа, а также низкая, в сравнении с железом декстраном и глюконатом железа, оксидантная активность.

На сегодняшний день база данных, касающаяся эффективности внутривенной терапии препаратами железа пациентов с ХСН, представлена результатами 4 рандомизированных испытаний сахарата железа и карбоксимальтозы железа, выполненных в 2007–2014 гг.

Доказательная база эффективности при ХСН карбоксимальтозы железа более обширна и представлена двумя многоцентровыми рандомизированными плацебо-контролируемыми испытаниями — FAIR-HF (2009) и CONFIRM-HF (2014).

В исследование FAIR-HF включили 459 пациентов с систолической ХСН (фракция выброса $\leq 40\%$) II–III классов по NYHA с уровнем Hb от 95 до 135 г/л и железодефицитом, критерии которого соответствовали таковым в исследовании FERRIC-HF. Испытуемый препарат (с) вводили по 200 мг 1 раз в неделю до полного восполнения дефицита железа, потребность в котором вычислялась по стандартной формуле Ganzoni. После этого, на поддерживающем этапе, ту же дозу вводили 1 раз в месяц до окончания периода наблюдения, составившего 24 недели. В конце вышеуказанного срока наблюдения в группе активного препарата регистрировали, в сравнении с плацебо, существенное достоверное улучшение симптоматики самочувствия по стандартизованной шкале самооценки (Patient Global Assessment score), существенное улучшение индекса качества жизни по обоим использовавшимся шкалам (EQ-SD и KCCQ), снижение класса по NYHA и увеличение дистанции 6-минутной ходьбы (соответственно +39 м и +9 м, $p < 0,001$). Уровень Hb в группе с исходной анемией ($\text{Hb} < 120$ г/л) нормализовался и стал сопоставимым с таковым в подгруппе без анемии. Устранение железодефицита с помощью карбоксимальтозы железа сопровождалось улучшением функции почек, выраженным в достоверном повышении СКФ.

Наибольшее по продолжительности испытание препаратов внутривенного железа — CONFIRM-HF (2014) — охватило 304 пациента с ХСН II–III класса по NYHA с фракцией выброса $\leq 45\%$, повышенным уровнем натрийуретических пептидов и теми же, что и в исследовании FERRIC-HF и FAIR-HF, критериями абсолютного и относительного железодефицита. В исследование вошли пациенты как со сниженным, так и нормальным уровнем Hb , который в среднем составил 12,4 г/л. В качестве первостепенной конечной точки рассматривали изменения дистанции 6-минутной ходьбы, а в качестве второстепенных — динамику класса по NYHA, параметров шкал самочувствия, качества жизни и физической слабости, а также частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией СН. Феринжект вводили в виде внутривенного болюса, соответствовавшего 500 или 1000 мг железа, при этом суммарная доза последнего за период активной фазы терапии (6 недель) составляла, в зависимости от полноты устранения железодефицита, от 500 до 2000 мг. В поддерживающей фазе вводили по 500 мг Fe на этапах 12, 24 и 36 недель, однако лишь в случаях, если на данный момент железодефицит сохранялся. В качестве плацебо использовали 0,9% раствор хлорида натрия. Срок наблюдения пациентов составил 52 недели.

Средняя доза препарата, понадобившаяся для коррекции железодефицита, составила 1500 мг, варьируя от 500 до 3500 мг, причем у 75% пациентов для нормализации и поддержания нормального статуса Fe понадобилось не более 2 инъекций. Лечение Феринжектом ассоциировалось с существенным увеличением дистанции 6-минутной ходьбы на этапах 24 недели (разница с плацебо 33 м; $p < 0,002$) и 52 недели (36 м; $p < 0,001$). Статистически достоверное терапевтическое преимущество группы активного лечения перед плацебо в отношении класса по NYHA, шкал самочувствия, качества жизни и слабости наметилось

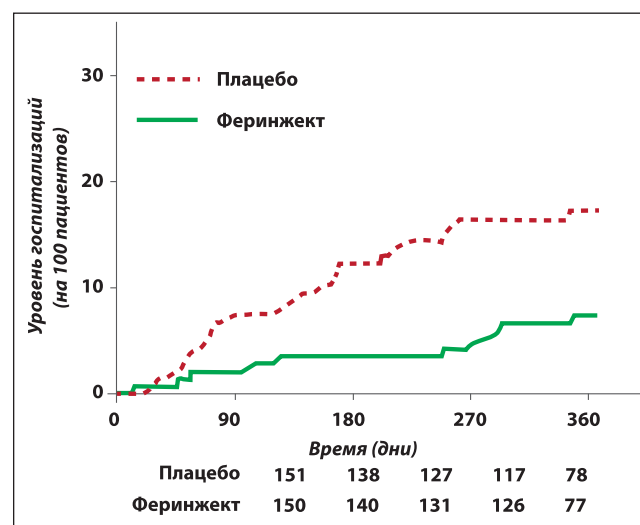


Рис. 1. Время до первой госпитализации в связи с декомпенсацией СН в исследовании CONFIRM-HF

с 24-й недели и сохранялось до конца исследования. Кроме того, лечение Феринжектом было сопряжено с существенным (на 61%, $p = 0,009$) уменьшением количества случаев госпитализации в связи с усугублением СН (рис. 1), а число смертельных случаев за годичный период наблюдения было сопоставимым с таковым в группе активного лечения (12) и плацебо (14). Безопасность внутривенной терапии Феринжектом оказалась весьма высокой, о чем свидетельствовало практически одинаковое количество задокументированных побочных явлений за период наблюдения в группах активного препарата и плацебо.

Интерпретация результатов исследования CONFIRM-HF, включившего пациентов с железодефицитом независимо от наличия у них анемии, выходит за рамки настоящей публикации, поскольку касается более широкой, нежели лечение анемии при ХСН, и исключительно интересной проблемы, а именно — железодефицита как такового у данной категории пациентов. Так или иначе, на сегодняшний день получены серьезные доказательства высокой клинической эффективности карбоксимальтозы железа как наиболее современной внутривенной формы Fe при ХСН.

В свете вышеизложенного может быть рекомендован представленный на рисунке 2 алгоритм коррекции анемии, сопряженной с абсолютным либо функциональным железодефицитом у пациентов с ХСН.

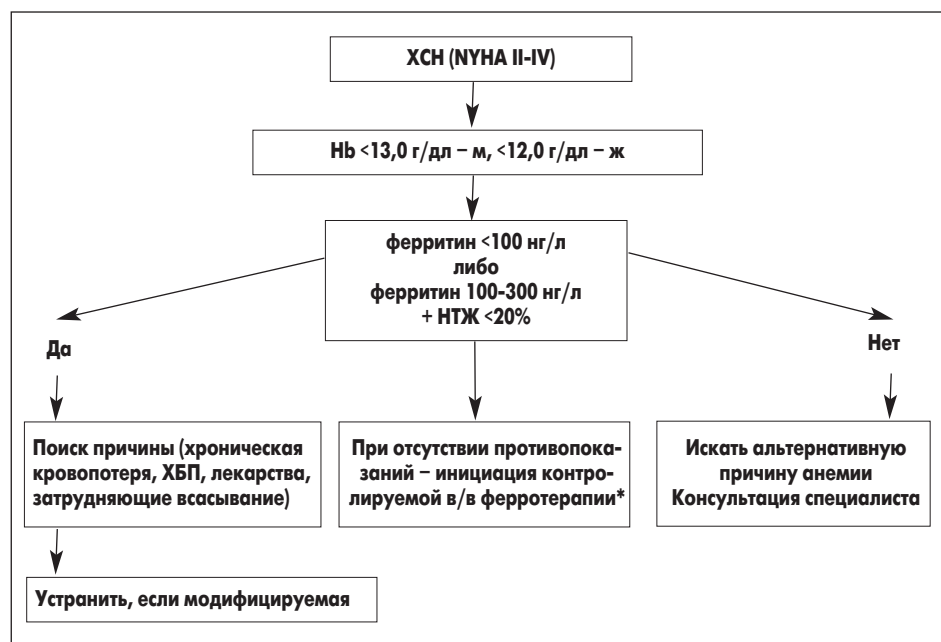


Рис. 2. Схема лечебной тактики при анемии у пациента с ХСН

Примечания: м — мужчины, ж — женщины; НТЖ — насыщение трансферрина железом; ХБП — хроническая болезнь почек; * карбоксимальтозат либо сахарат Fe .

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что для анемии при ХСН характерно многообразие механизмов, которые, по всей видимости, могут параллельно участвовать в ее формировании. Концепция АХЗ как едва ли не самого актуального механизма развития анемии при ХСН хорошо обоснована и выглядит привлекательно, однако оставляет открытым вопрос о том, почему у значительной части пациентов с клинически выраженной, прогрессирующей ХСН уровень Hb остается нормальным вплоть до финального этапа заболевания. Предстоящие исследования должны дать ответ на этот вопрос.

Наличие при ХСН хронической анемии, сопряженной с лабораторными признаками абсолютного либо относительного железодефицита, должно рассматриваться в качестве сигнала к инициации контролируемой внутривенной ферротерапии, предпочтительно карбоксимальтозой либо сахаратом железа. Важность такой терапии определяется предоставляемыми ею возможностями существенно и стойкого улучшения самочувствия, качества жизни и клинко-функционального состояния таких пациентов.

Список литературы находится в редакции.

UA/XMP/1115/0018

