

# РОЛЬ D-ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА, ПАДЕНИЙ И ПЕРЕЛОМОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

## ГЛОБАЛЬНОЕ ПОСТАРЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ. НОВЫЕ РЕАЛИИ СОВРЕМЕННОГО ОБЩЕСТВА

Постарение населения — наиболее проблемная характеристика длительно происходящих изменений в возрастном составе населения Украины. Согласно шкале Организации Объединенных Наций, эволюция демографических процессов в нашей стране отражает устойчивую трансформацию возрастной структуры населения в популяцию с высокой степенью старости. По усовершенствованной шкале Ж. Боже-Гарнье, модифицированной известным польским демографом Э. Россетом, население Украины уже в 1989 г. имело очень высокий уровень постарения: доля лиц в возрасте  $\geq 60$  лет составляла 18%. В последующие годы социально-экономический кризис усугубил негативные тенденции, которые были свойственны воспроизводству населения Украины в предыдущие десятилетия.

Резко обострившиеся в стране депопуляционные и миграционные процессы в 1991–2010 гг. обусловили дальнейшее углубление постарения населения. Особенно остро стоит проблема постарения населения в сельской местности. По состоянию на начало 1998 г. доля лиц в возрасте  $\geq 60$  лет в городском населении составляла 16,7%, в сельском — 25,3% (Стешенко В.С., 2001).

С учетом более высокой продолжительности жизни женского населения нарастает актуальность более высокой демографической нагрузки в общей популяции женщин пожилого возраста. Так, доля лиц в возрасте  $\geq 60$  лет среди мужского населения на начало 1998 г. составила 14,9%, среди женщин — 23,5%. Кроме того, если уровень постарения у городских женщин в соответствии с критериями шкалы Э. Роскета классифицируется как «очень высокий», то у сельских — как «чрезвычайно высокий». Наряду с более высоким уровнем постарения, женщины имеют и более высокий показатель долголетия (отношение численности населения в возрасте  $\geq 80$  лет к его численности в возрасте  $\geq 60$  лет). Для городских мужчин данный показатель на начало 1998 г. составлял 7,2%, для сельских — 8,4%, в то время как для женщин — 12,8 и 16,0% соответственно (Стешенко В.С., 2001).

Перспективные расчеты, проведенные отделом демографии Национальной академии наук Украины на период до 2026 г., показали, что по наиболее ве-

роятному сценарию, согласно которому численность населения Украины к началу 2026 г. уменьшится до 42 млн человек, лица в возрасте  $\geq 60$  лет в структуре населения будут составлять 24,6%, соответственно, уровень постарения украинской популяции будет неуклонно повышаться (Стешенко В.С., 2001).

Таким образом, в близкой и отдаленной перспективе старение населения будет оставаться важнейшей проблемой для Украины как в демографическом, так и социально-экономическом и медико-социальном аспектах.

Следует отметить, что проблема нарастающего постарения населения характерна отнюдь не только для стран с кризисным состоянием экономики — в последние десятилетия она обрела формат глобальной проблемы современного общества с глобальными вызовами по ее разрешению. В экономически развитых странах постарение населения обусловлено формированием образа жизни с присущим ему низким уровнем рождаемости и значительными успехами в повышении средней продолжительности жизни.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2011 г. средняя ожидаемая продолжительность жизни в мире составила: при рождении — 71 год, в возрасте 60 лет — приблизительно 20 лет. Среднестатистические данные ВОЗ практически соответствуют таковым по Украине и Российской Федерации, в то время как для наиболее экономически развитых стран Европейского Союза эти показатели значительно выше (табл. 1).

Таблица 1  
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении  
и в 60-летнем возрасте по состоянию на 2011 г. по данным ВОЗ

Страна	Ожидаемая продолжительность жизни, лет			
	при рождении		в 60-летнем возрасте	
	Общая популяция	Женщины	Общая популяция	Женщины
Украина	71	76	18	20
Российская Федерация	69	75	18	20
Германия	81	83	24	25
Австрия	81	84	25	26
Франция	82	85	25	27

Данные (см. табл. 1), несмотря на существенные различия в средней ожидаемой продолжительности жизни в странах постсоветского пространства и Европейского Союза, убедительно демонстрируют глобальные тенденции к постарению насе-

ния со значительным «отрывом» показателей долголетия у женщин.

По свидетельству демографов-аналитиков, в сложившихся объективных условиях нейтрализовать устойчивое постарение населения как в странах с кризисной экономикой, так и в экономически процветающих странах, повышением рождаемости практически невозможно.

В этом контексте особое значение приобретает создание предпосылок для удлинения полноценной экономической и социальной активности населения старших возрастных групп и его интеграции в полноценную жизнь общества. Увеличение средней продолжительности жизни должно сопровождаться сохранением здоровья и трудоспособности, формированием разумного отношения людей к собственному здоровью и готовности социальных институтов и системы здравоохранения к эффективным усилиям по увеличению продолжительности полноценной жизни старшего поколения.

### ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ — КЛАСТЕРНЫЙ ПОДХОД

Состояние здоровья лиц пожилого и старческого возраста детерминируется рядом специфических особенностей — в частности высоким уровнем накопления хронической патологии на фоне выраженных возрастных изменений в различных органах и системах, прежде всего, со стороны систем кровообращения, пищеварения, мочевыделительной системы, опорно-двигательного аппарата, желез внутренней секреции и др. (Шварц Г.Я., 2008).

Для популяции старшей возрастной группы характерны не только высокая заболеваемость в целом, но и высокая коморбидная нагрузка, которая представлена преимущественно кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологией, онкологическими заболеваниями, а также болезнями опорно-двигательного аппарата.

В последнее время врачи-геронтологи широко применяют термин «гериатрический синдром», подчеркивая тем самым специфичность развития патологических процессов в организме людей пожилого и старческого возраста. Недостаточное понимание патофизиологии процессов, вовлеченных в формирование гериатрических синдромов, критически влияет на разработку эффективных таргетных схем лечения.

Наиболее распространенные гериатрические синдромы, такие как делириум, головокружение, синкопальные состояния, частые падения, недержание мочи и синдром слабости, ассоциируются с существенным ухудшением состояния здоровья и неблагоприятными клиническими исходами (Inouye S.K. et al., 2007).

Несмотря на гетерогенность, гериатрические синдромы имеют много общих характеристик. Как правило, они формируются с вовлечением множественной органной и системной патологии, часто ведущие жалобы не отражают ключевые патологи-

ческие процессы, лежащие в основе ухудшения состояния здоровья. В отдельных случаях два патологических процесса могут вовлекать различные, анатомически не связанные органы с формированием одного клинического симптома (Fried L.P. et al., 1991).

Концепция синдромного подхода к манифестации устойчивых кластеров клинических симптомов у людей пожилого возраста аналогична подходам к лечению при почечной недостаточности или артериальной гипертензии — состояний, для которых также характерна полиэтиологичность, и при которых эффективные терапевтические подходы не всегда зависят от точной верификации причин, лежащих в основе патогенеза данных состояний (Inouye S.K. et al., 2007).

Так, синдром слабости определяют как нарушение двигательных функций, координации движений, снижение мышечной силы, аппетита, когнитивных функций, физической активности с повышенной утомляемостью. В свою очередь, данный синдром может способствовать развитию дополнительных факторов риска с формированием других гериатрических синдромов. Такая цепная реакция в итоге приводит к стойкой утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию, зависимости от ухаживающих лиц и летальному исходу (Inouye S.K. et al., 2007).

Одним из наиболее распространенных гериатрических синдромов является синдром частых падений. В настоящее время достигнуты значительные успехи в имплементации превентивных стратегий, основанных на данных доказательной медицины, в отношении профилактики падений у лиц пожилого возраста. Дальнейшие усилия ученых, клиницистов и организаторов здравоохранения должны быть направлены на разработку и внедрение мероприятий по улучшению качества жизни людей старшего поколения (Inouye S.K. et al., 2007).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ АСПЕКТ ПАДЕНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Падения — существенный фактор, влияющий на состояние здоровья в целом у лиц пожилого возраста. Данный синдром отмечают у 30% лиц в возрасте  $\geq 65$  лет и у 40% лиц — в возрасте  $\geq 80$  лет (Tinetti M.E. et al., 1988; Tinetti M.E. et al., 1994). Падения являются ведущей причиной непроизвольных травм, которые, в свою очередь, занимают 6-е место в структуре основных причин смертности среди лиц пожилого и старческого возраста (Tinetti M.E. et al., 1994). По данным официальной статистики, с каждым десятилетием частота падений возрастает на 10% (Bischoff-Ferrari H.A. et al., 2003).

Для самостоятельно проживающих лиц данной возрастной категории особенно характерны частые госпитализации с длительным пребыванием в лечебных учреждениях вследствие повторяющихся падений и полученных травм.

Примерно половина всех резидентов учреждений медико-социального ухода в возрасте  $\geq 65$  лет по меньшей мере 1 раз в году получают серьезные травмы вследствие падений. Одно из наиболее тяжелых последствий падений в пожилом возрасте — перелом шейки бедра, поскольку, как правило, приводит к длительной иммобилизации, госпитализации в учреждения медико-социального ухода на неопределенно долгий срок и преждевременной смертности (American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults, 2013).

Факторы риска падений, согласно данным доказательной медицины, включают пожилой возраст, анамнез предшествующих падений, функциональные нарушения, неспособность к самостоятельной ходьбе, когнитивные нарушения или деменцию, нарушение двигательных функций или низкий уровень физической активности, нарушение координации (van Doorn C. et al., 2003; Kallin K. et al., 2005; Kose N. et al., 2005; Murray K.J. et al., 2005).

Данные 60 клинических исследований по изучению эффективности превентивных подходов, направленных на факторы риска, продемонстрировали снижение относительного риска падений на  $\approx 30\%$ . Кроме того, профилактика падений подтвердила экономическую эффективность мероприятий и снижение затрат на медицинскую помощь (American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2001). Несмотря на имеющуюся доказательную базу, в клинической практике мероприятиями по профилактике падений среди лиц пожилого возраста необоснованно пренебрегают. Проведенное исследование показало, что на первичном уровне медицинской помощи врачи общей практики уточняют анамнез падений у пациентов лишь в 37% случаев (Chou W.C. et al., 2006).

В основе падений у лиц пожилого и старческого возраста могут лежать как внутренние причины (возрастные изменения систем, поддерживающих равновесие тела, синдром слабости, ряд заболеваний — неврологических и соматических, применение некоторых лекарственных препаратов), так и внешние причины (недостаточная освещенность, крутые лестницы, скользкие полы и др).

Практически все нарушения, характерные для основных гериатрических синдромов, способствуют повышенному риску падений — к таким возрастным изменениям, помимо вышеперечисленных, относятся снижение общей мышечной массы на фоне эндокринно-иммунной дисфункции (саркопения), снижение остроты зрения и сужение полей зрения (Шварц Г.Я., 2008). Среди причин падения у людей пожилого возраста значительную роль играют также кардиоваскулярные нарушения, сопровождающиеся синкопальными состояниями, к таким нарушениям можно отнести приступы аритмии,

вазопрессорные синкопе, ортостатическую артериальную гипотензию. Основные причины падений у лиц пожилого возраста представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные факторы риска падений у лиц пожилого возраста (модифицировано по: Шварц Г.Я., 2002)

Фактор риска	Характеристика
<b>Внутренние</b>	
Общие	Синдром слабости
	Нарушение походки
	Нарушение зрения
	Нарушения вестибулярного аппарата
	Замедление времени реакции
Специфические	Артрит и остеоартрит
	Цереброваскулярная патология
	Болезнь Паркинсона
	Катаракта
	Дегенеративные изменения сетчатки
	Болезнь Меньера
	Транзиторные нарушения сознания (обмороки или синкопе)
	Применение лекарственных препаратов
	Прием алкоголя
	<b>Внешние</b>
	Неподходящая обувь
	Ходьба по скользкой или неровной поверхности без костылей или трости
	Резкий звук
	Толчок

В отличие от лиц молодого возраста, у людей старшей возрастной группы лишь 14–15% падений обусловлено внешними причинами — например, падение на обледеневшем тротуаре. В большинстве случаев падения связаны с внутренними факторами и происходят, как правило, дома или в больничной палате. Способствует падениям недостаточно качественный уход за больными, особенно с наличием интеллектуально-мнестических расстройств. Риск падений и их осложнений значительно выше у пациентов, длительно находившихся на постельном режиме, поскольку продолжительная иммобилизация сопровождается прогрессированием остеопороза, мышечной слабостью, некоторой социальной изоляцией и развитием депрессивной симптоматики (Шварц Г.Я., 2008).

К факторам, способствующим нарушению координационной и двигательной функций, относят полифармакотерапию, в частности применение снотворных и седативных препаратов, трициклических антидепрессантов, антигипертензивных препаратов, миорелаксантов центрального действия, что может повышать риск падений на  $>40\%$ . Полифармакотерапия часто носит неконтролируемый характер, поскольку люди в пожилом возрасте склонны к применению препаратов без консультации с врачом, пользуясь свободным доступом к безрецептурной группе лекарственных средств.

Наиболее характерные побочные эффекты лекарственных препаратов, повышающие риск падений у лиц в пожилом возрасте, приведены в табл. 3.

Таблица 3

**Побочные эффекты лекарственных препаратов, повышающих риск падений у лиц в пожилом возрасте (модифицировано по: Шварц Г.Я., 2002)**

Фармакотерапевтическая группа	Побочные эффекты, повышающие риск падений
Антихолинергические средства	Дезориентация в пространстве Спутанность сознания
Антиадренергические средства	Седация Депрессия Ортостатическая гипотензия
Вазодилататоры, применяемые в кардиологии	Головная боль Артериальная гипотензия Обморочная реакция на первый прием
Мочегонные препараты	Дегидратация Гипогликемия
Антиаритмические средства	Проаритмогенный эффект Кардиодепрессивный эффект
Антидепрессанты	Седация Ортостатическая гипотензия
Антипсихотические средства, снотворные и седативные препараты	Седация Ортостатическая гипотензия Экстрапирамидные расстройства Дискинезия
Нестероидные противовоспалительные средства, ненаркотические анальгетики	Гипертензивный эффект
Антигистаминные средства (блокаторы H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов)	Седация

### РОЛЬ D-ДЕФИЦИТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАДЕНИЙ И ПЕРЕЛОМОВ

Здоровье и благополучие людей пожилого возраста не в последнюю очередь зависит от профилактики падений и костных переломов. Кроме того, социально-экономический аспект последствий падений у людей пожилого возраста придает вопросам разработки превентивных стратегий особую актуальность. Только в США прямые убытки от последствий падений у лиц пожилого возраста составили в 2010 г. 28,2 млрд дол. США. Снижение частоты падений у людей старшей возрастной группы может способствовать улучшению их качества жизни, уменьшению случаев костных переломов и других травм, а также снижению затрат на медицинскую помощь в учреждениях стационарного звена. Снижение потерь двигательной активности и способности к самообслуживанию, которые, как правило, сопровождают падения и связанные с ними переломы и травмы, позволят снизить прямую нагрузку на лечебные учреждения и объемы оказываемой медицинской помощи (American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults, 2013). Согласно данным последних исследований, применение витамина D и препаратов кальция может стать многообещающей стратегией, направленной одновременно на повышение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), на увеличение мышечной силы и снижение риска падений (Bischoff-Ferrari H.A. et al., 2003).

### КОНСЕНСУС 2013 Г. ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ ПАДЕНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Согласно новому консенсусному документу, опубликованному онлайн 18 декабря 2013 г. в «Journal of the American Geriatrics Society», пациентам в пожилом возрасте с целью снижения риска падений и переломов следует потреблять достаточное количество витамина D из всех доступных источников. Правильно подобранные продукты питания, солнечные лучи и витаминные добавки могут совокупно обеспечить концентрации витамина D в крови на уровне  $\approx 30$  нг/мл ( $\approx 75$  нмоль/л), что является достаточным для предупреждения травм, связанных с падениями. Отмечено, что у лиц пожилого возраста воздействие витамина D на МПКТ незначительно, в то время как его роль в развитии состояний, связанных с падениями у лиц старшей возрастной группы, достаточно существенна.

Витамин D является жизненно необходимым биологическим агентом, обеспечивающим оптимальное функционирование целого ряда физиологических систем организма. Он синтезируется в коже из предшественника (провитамина D<sub>3</sub>) под воздействием коротковолнового ультрафиолетового облучения, затем гидроксилируется в печени с образованием 25-гидроксивитамина D — [25(OH)D] — депо-формы витамина, которая одновременно является измеряемым индикатором витаминного функционального статуса. Активный метаболит, называемый также D-гормоном, или кальцитриолом, — 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> — образуется в ходе дальнейшего гидроксирования 25(OH)D в почках под воздействием фермента 1-альфа-гидроксилазы (American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults, 2013).

Консенсус разработан для врачей первичного уровня медицинской помощи с целью имплементации в клиническую практику тактики обеспечения достаточным количеством витамина D лиц пожилого возраста из всех доступных источников. Кроме данных последних клинических исследований с высоким уровнем доказательности, документ содержит разработки ряда медицинских организаций. Процессы всасывания кальция, нормальная МПКТ и необходимый уровень физической активности требуют адекватного уровня витамина D в крови. Низкие уровни витамина D в сыворотке крови ассоциируются с мышечной слабостью, повышенной хрупкостью костной ткани, а также падениями и переломами (Bischoff-Ferrari H., 2012; Wacker M., Holick M.F., 2013).

Результаты исследований, в ходе которых удалось достичь у участников среднего уровня витамина D в сыворотке крови  $>25$  нг/мл, продемонстрировали значительное снижение частоты падений и связанных с ними костных переломов. Снижение показателя переломов в исследованиях обусловлено, преимущественно, снижением частоты падений. В то же время уровень витамина D в сыворотке

крови  $<30$  нг/мл ( $<75$  нмоль/л) ассоциировался с проблемами в поддержании равновесия тела, нарушением функции нижних конечностей, высокой частотой падений, низкой МПКТ и мышечной слабостью (American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults, 2013).

Рекомендации Американского гериатрического общества согласуются с положениями Эндокринологического общества (2011), Канадского консенсуса по остеопорозу (2010) и мнением большинства экспертов Международного фонда остеопороза (2010) о том, что концентрация витамина D [ $25(\text{OH})\text{D}$ ] в сыворотке крови на уровне  $30$  нг/мл ( $75$  нмоль/л) является безопасной и обеспечивающей необходимые терапевтические эффекты для лиц пожилого возраста.

Отмечено, что целевой уровень концентрации в сыворотке крови —  $30$  нг/мл ( $75$  нмоль/л) — является физиологически умеренным показателем: например, у лиц, работающих летом на открытых площадках, концентрация витамина в сыворотке крови в 2 раза превышает указанный уровень. При высокой приверженности диете и приему витаминных добавок в рекомендованных дозах максимальный уровень концентрации в сыворотке крови не может превысить показатель  $60$  нг/мл ( $150$  нмоль/л), что значительно ниже токсичного уровня. Не зарегистрированы случаи интоксикации витамином D при уровне в сыворотке крови  $<200$  нг/мл ( $<500$  нмоль/л), или в перерасчете на пероральный прием витаминного препарата  $<30\,000$  МЕ/сут (American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults, 2013).

Согласно консенсусному документу, ежедневное потребление лицами пожилого возраста витамина D из всех доступных источников (продукты питания, витаминные добавки и воздействие солнечных лучей) в количестве  $4000$  МЕ обеспечивает достижение целевой концентрации в сыворотке крови витамина D у 90% популяции старшей возрастной группы. Указанный уровень способствует достижению максимального уровня витамин-D-ассоциированной профилактики возможных падений и связанных с ними костных переломов без какого-либо токсического риска.

#### РОЛЬ ВИТАМИНА D И ЕГО ДЕФИЦИТА В РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ

D-гормон наряду с паратиреоидным гормоном и кальцитонином традиционно объединяют в группу кальцийрегулирующих гормонов, функцией которых является поддержание в крови физиологически необходимого уровня кальция как за счет прямого, так и опосредованного воздействия на органы-мишени. Кроме поддержания кальциевого гомеостаза,  $1\alpha,25$ -дигидроксивитамин  $\text{D}_3$  ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) — D-гормон — воздействует на иммунную и кроветворную системы организма, регулирует рост и дифференцировку клеток, оказывает влияние на функции скелетных мышц путем стимуляции их метаболизма (Шварц Г.Я., 2008).

По данным клинических исследований, основным фактором риска падений лиц в пожилом возрасте является мышечная слабость (Stenhagen M. et al., 2013). Снижение мышечной силы и развитие стойкой мышечной слабости у людей старшей возрастной группы ассоциируется с дефицитом витамина D (Venning G., 2005).

Дефицит витамина D определяют при уровне в сыворотке крови  $25(\text{OH})\text{D}$   $21$ – $29$  нг/мл, достаточный уровень витамина в организме определяют при концентрации  $25(\text{OH})\text{D}$   $>30$  нг/мл, уровень в сыворотке крови  $25(\text{OH})\text{D}$   $40$ – $60$  нг/мл является предпочтительным (Wacker M., Holick M.F., 2013).

Дефицит D-гормона чаще представлен D-гиповитаминозом или D-витаминной недостаточностью, что подразумевает снижение уровня образования в организме  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и нарушение его рецепции. D-дефицит играет существенную роль в патогенезе как первичного остеопороза — инволюционных типов и ювенильного остеопороза, — так и вторичных форм этого заболевания (стероидного и др.).

Различают два основных типа дефицита D-гормона. Первый тип обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина  $\text{D}_3$  — природной прогормональной формы, из которой образуется активный метаболит ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ). Этот тип дефицита витамина D связывают с недостаточными пребыванием на солнце и его поступлением с пищей, а также постоянным ношением закрывающей тело одежды, что снижает образование природного витамина в коже и ведет к снижению уровня  $25\text{OHD}$  в сыворотке крови. Подобная ситуация ранее наблюдалась главным образом у детей и по сути являлась синонимом рахита. Однако в настоящее время подобный дефицит нередко отмечают у лиц пожилого возраста, особенно проживающих в странах и на территориях с низкой естественной инсоляцией, имеющих несбалансированный пищевой рацион и недостаточный уровень двигательной активности. В связи с тем, что  $25\text{OHD}$  является субстратом для фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы, а скорость его превращения в активный метаболит пропорциональна уровню субстрата в сыворотке крови, снижение этого показателя ниже  $30$  нг/мл нарушает образование адекватных количеств  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (Ooms M.E. et al., 1995).

Дефицит  $25\text{OHD}$  рассматривают в тесной связи с нарушениями функций почек и возрастом, в том числе количеством лет, прожитых после наступления менопаузы. Дефицит  $25\text{OHD}$  выявлен также и при синдроме мальабсорбции, болезни Крона, состояниях после субтотальной гастрэктомии или обходных операциях на кишечнике, внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы, циррозе печени, врожденной атрезии желчного протока, длительном применении антиконвульсантов (Шварц Г.Я., 2008).

Другой тип дефицита витамина D не всегда определяется снижением продукции D-гормона в почках — при этом типе дефицита возможен как нормальный, так и даже слегка повышенный уро-

вень самого D-гормона в сыворотке крови, со снижением его рецепции в тканях (резистентность к гормону), что рассматривают как возрастной признак. Тем не менее, при старении, особенно в возрастной группе  $\geq 65$  лет, часто отмечают снижение уровня  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке крови. Снижение почечной продукции  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  нередко наблюдается при остеопорозе, заболеваниях почек (почечная недостаточность и др.), у лиц пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), при дефиците половых гормонов, гипофосфатемической остеомаляции опухолевого генеза, паратиреотропный гормон (ПТГ)-дефицитном гипопаратиреозе, ПТГ-резистентном гипопаратиреозе, сахарном диабете, под воздействием глюкокортикоидов и др. Развитие резистентности к  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  обусловлено, как полагают, уменьшением количества рецепторов к витамину D (PBD) в тканях-мишенях (прежде всего в кишечнике и почках). Кроме того, выявлено снижение экспрессии (PBD) в скелетных мышцах у лиц пожилого возраста (Bischoff-Ferrari H. et al., 2004). Оба варианта дефицита витамина D являются существенными звеньями патогенеза основных типов и форм остеопороза.

#### ОСОБЕННОСТИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Наиболее существенную роль нарушения образования и рецепции D-гормона играют при основной инволюционной форме остеопороза — сенильном остеопорозе. Данный тип остеопороза у пациентов пожилого возраста обоих полов характеризуется разобщением исходно тесно связанных процессов ремоделирования (снижение образования новой кости на фоне повышения ее резорбции). Среди патогенетических механизмов указанного состояния, наряду со снижением продукции половых гормонов (эстрогенов и тестостерона), так называемой соматопаузы (дефицита выработки гормона роста и инсулиноподобного фактора роста), важное значение имеют также первичный и вторичный типы дефицита D-гормона.

Дефицит D-гормона распространен среди лиц пожилого возраста в гораздо большей степени, чем предполагали ранее. Наиболее выраженный дефицит витамина отмечают среди лиц пожилого возраста, проживающих в домах престарелых и других учреждениях медико-социального ухода, с низким уровнем двигательной активности и недостаточным пребыванием на солнце. Дефицит D-гормона обусловлен снижением синтеза в коже провитамина  $25\text{OHD}$  (на фоне возрастного уменьшения толщины дермального слоя кожи), недостаточной инсоляцией и двигательной активностью, снижением активности  $1\alpha$ -гидроксилазы (в возрасте 70 лет это снижение достигает 50%), что результируется в уменьшении синтеза D-гормона в почках и костях, кроме того, для лиц пожилого возраста характерно уменьшение в органах-мишенях количества PBD и их сродства к лиганду (Venning G., 2005).

Указанные изменения ведут к снижению абсорбции  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике и повышению его вымывания из костей для поддержания стабильности концен-

трации в плазме крови, что реализуется за счет развития вторичного гиперпаратиреоза, усиления синтеза ПТГ и обусловленной этим активации процесса резорбции и остеопороза. Кроме того, дефицит D-гормона ведет к ограничению синтеза белков матрикса кости из-за снижения образования, дифференцировки и активности остеобластов, синтеза этими клетками цитокинов, участвующих в сопряжении и интенсивности процессов ремоделирования, что оказывает неблагоприятное влияние на массу и качество кости. Необходимо отметить и то, что снижение продукции D-гормона ведет к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, поскольку проведение нервных импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатые мышцы и сократимость последних являются  $\text{Ca}$ -зависимыми процессами. В этой связи дефицит/недостаточность витамина D вносит свой вклад в нарушения двигательной активности у пациентов старшего возраста, нарушения координации движений и как следствие — повышает риск падений, с которыми связано большинство случаев переломов при сенильном остеопорозе (Шварц Г.Я., 2008).

#### РОЛЬ ВИТАМИНА D В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Мышечная слабость, связанная с дефицитом витамина D, обычно проявляется преимущественно в группах проксимальных мышц и сопровождается ощущением тяжести или болью в ногах, быстрой утомляемостью, затруднениями при подъеме по лестнице и вставании со стула. При этом изменения затрагивают в основном группы мышц нижних конечностей, ответственных за вертикальное положение тела и ходьбу (Wacker M., Holick M.F., 2013).

Витамин D обладает множественными влияниями в отношении состояния мышечной ткани. Согласно последним данным экспериментальных исследований с идентификацией биоактивности фермента CYP 27B1 в регенерирующих мышцах лабораторных мышей и мышечных клетках, его активный метаболит  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  может синтезироваться локально, непосредственно в мышечных клетках. Предполагают, что  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  модулирует мышечные функции посредством PBD, представленных в скелетных мышцах, посредством регуляции генной транскрипции и стимуляции синтеза белка *de novo* (Bischoff-Ferrari H., 2012). Кроме того, может иметь место быстрый негеномный путь с участием мембранных PBD, вовлечением саркоплазматического ретикулула и  $\text{Ca}$ -зависимых процессов в мышечных клетках и миогенеза. Вышеуказанная идентификация биоактивности фермента CYP 27B1 в мышечных клетках указывает на возможность прямого воздействия на мышечные клетки как  $25\text{OHD}$ , так и  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (Ceglia L., Harris S.S., 2013).

Дефицит витамина D ассоциируется с диффузной мышечной болью, мышечной слабостью (преимущественно в проксимальной мышечной груп-

пе), а также со снижением скорости выполнения привычных действий (Ceglia L., Harris S.S., 2013). Указанные симптомы обусловлены развитием мышечной атрофии, в основном мышечных волокон II типа. Проксимальный вариант мышечной слабости может быть также обусловлен развитием вторичного гиперпаратиреоза и, соответственно, гипофосфатемией (Holick M.F. et al., 2012).

Указанные нарушения, достигающие уровня отчетливой миопатии, могут частично устраняться при нормализации питания, пребывании на солнце и применении препаратов витамина D (Wacker M., Holick M.F., 2013).

Выявлена позитивная ассоциация между уровнем 25ОНД в сыворотке крови, функциями нижних конечностей, силой проксимальной группы мышц и способностью выполнять физические действия (Ceglia L., Harris S.S., 2013). Мышечная сила и поструральное и динамическое равновесие повышались на фоне применения витамина D в качестве витаминных добавок. Эффекты воздействия витаминных добавок, содержащих витамин D, на риск падений изучены в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с применением различных дозовых режимов, результаты которого продемонстрировали снижение частоты падений на фоне применения витаминных добавок витамина D в дозе 800 МЕ/сут на 72% в сравнении с группой плацебо после 5-месячного курса терапии. Результаты метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований (n=2426) свидетельствуют, что применение витамина D в качестве добавки в дозе 700–1000 МЕ/сут и достижение уровня в сыворотке крови 25ОНД  $\geq 24$  нг/мл снижает риск падений на 19 и 23% соответственно. Не установлено каких-либо благоприятных эффектов при применении витамина D в более низкой суточной дозе или при достижении более низкого уровня 25ОНД в сыворотке крови (Bischoff-Ferrari H.A. et al., 2009).

## ОСТЕОПОРОЗ И ПЕРЕЛОМЫ

Распространенность остеопороза составляет около  $\frac{1}{3}$  среди женщин в возрасте 60–70 лет и около  $\frac{2}{3}$  — среди женщин в возрасте  $\geq 80$  лет. В США, в частности, в настоящее время остеопорозом страдают около 10 млн человек с ежегодной регистрацией 1,5–2 млн случаев остеопорозассоциированных переломов. Остеопорозассоциированный перелом регистрируют у каждого 8-го мужчины в возрасте  $\geq 50$  лет (Holick M.F. et al., 2012).

Согласно определению ВОЗ, «остеопороз — это прогрессирующее, системное заболевание костной ткани, характеризующееся потерей костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, с соответствующим повышением хрупкости костей и подверженности костным переломам» (Dotchin C., Shanshal Y., 2010).

Остеопороз — одна из ведущих причин инвалидности и уменьшения продолжительности жизни у лиц пожилого возраста. У женщин в возрасте

$>50$  лет риск остеопоротических переломов сопоставим с риском рака молочной железы и сердечно-сосудистых заболеваний. По некоторым оценкам в мире ежегодно остеопоротические переломы развиваются у  $>1$  млн человек. В целом частота остеопоротических переломов позвоночника у женщин в возрасте около 60 лет колеблется в пределах 25–60%, в возрасте 90 лет  $\frac{1}{3}$  женщин и 17% мужчин переносят остеопоротические переломы бедра. Пациенты с переломами бедра в возрасте  $>45$  лет составляют значительную часть стационарных больных, превосходя в этом отношении другие распространенные заболевания у женщин, такие как рак молочной железы и сахарный диабет. Переломы бедра — причина смерти у 2,8% людей среднего возраста, а 14–36% лиц пожилого возраста после этих переломов умирают в течение 1 года. У женщин даже «безобидные» (по сравнению с переломами бедра) переломы позвоночника ассоциируются с выраженным повышением смертности от сопутствующих заболеваний, например патологии легких. Это связывают с развитием характерного осложнения позвоночных переломов — кифоза, приводящего к повышению нагрузки на легкие. Развитие первичного перелома позвоночника в 4 раза повышает риск повторных переломов позвоночника и в 2 раза — переломов бедра (Насонов Е.Л., 2001).

Остеопороз является заболеванием, формирующим значительное экономическое бремя на системы здравоохранения в мире вследствие костных переломов и связанных с ними затрат на оказание медицинской помощи и медико-социальных последствий. В Великобритании ежегодные бюджетные затраты, сопряженные с лечением пациентов с остеопоротическими переломами, составляют  $>1,73$  млрд фунтов стерлингов. В США аналогичные затраты здравоохранения в 2005 г. составили 17 млрд дол. США (Dotchin C., Shanshal Y., 2010).

По данным последних прогнозов на период до 2040 г., в США ожидают 500 тыс. случаев остеопоротических переломов бедра ежегодно, 75% которых с высокой степенью вероятности будут иметь место у женщин (Dotchin C., Shanshal Y., 2010).

Диагностика остеопороза базируется на количественной оценке МПКТ, определяемой, как правило, путем двойной рентгеновской абсорбциометрии. Остеопороз диагностируют, когда значения МПКТ на  $\geq 2,5$  стандартных отклонений ниже средних значений (Т-индекс  $\leq 2,5$ ) у женщин молодого возраста (пиковая костная масса (Dotchin C., Shanshal Y., 2010).

Первичный остеопороз объединяет две наиболее распространенные формы заболевания — постменопаузальный остеопороз и сенильный остеопороз, составляющие до 85% всех его случаев. Кроме того, к первичному остеопорозу относят сравнительно редкие случаи идиопатического остеопороза (остеопороз у мужчин, остеопороз неясной этиологии у взрослых), а также ювенильный остеопороз (Шварц Г.Я., 2008).

Этиология первичного остеопороза остается до настоящего времени неясной и является предметом интенсивных, в том числе генетических, ис-

следований. Что касается вторичного остеопороза, то причины его возникновения и основные звенья патогенеза более ясны, поскольку его варианты и формы во многом связаны с конкретными заболеваниями, в частности эндокринной патологией, заболеваниями системы пищеварения, нефрологической патологией, болезнями системы кроветворения, ятрогенными воздействиями (применение глюкокортикоидных препаратов, антиконвульсантов и др.) (Шварц Г.Я., 2008).

Витамин D обеспечивает нормальное состояние костной ткани посредством поддержания физиологических уровней ПТГ, стимуляции остеобластной активности и регуляции минерального обмена костной ткани, равно как и путем снижения риска падений, снижая, тем самым, риск развития переломов.

Поскольку снижение уровня 25ОНD способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, ассоциирующегося с остеокластогенезом и повышенной костной резорбцией, преобладающей над остеобласт-опосредованным костным синтезом, это может ускорить и усугубить процессы остеопении и развитие остеопороза у лиц старшего возраста (Holick M.F. et al., 2012).

В ряде клинических исследований по изучению воздействия применения витамина D в качестве витаминных добавок на риск развития переломов убедительно продемонстрировано, что применение препаратов кальция в дозе 1200 мг и витамина D в дозе 800 МЕ уменьшает количество случаев переломов шейки бедра на 43% ( $p=0,043$ ), а также общее количество случаев невертебральных переломов на 32% (Holick M.F. et al., 2012).

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПАДЕНИЙ И ПЕРЕЛОМОВ

По имеющимся данным, применение препаратов биологически неактивного нативного витамина D не способствует снижению частоты падений, поскольку в пожилом возрасте способность организма к образованию D-гормона  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в почках существенно снижена (Шварц Г.Я., 2008).

Во многочисленных исследованиях показано, что применение препаратов нативного витамина D у пациентов с уровнем 25ОНD в сыворотке крови  $<10$  нг/мл способно заметно повысить уровень 25ОНD, но не уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке крови. В частности, как показано в работе Н.А. Bischoff-Ferrari и соавторов (2003), применение колекальциферола в дозе 800 МЕ/сут в течение 12 нед сопровождалось повышением средних значений 25ОНD в сыворотке крови на 71%, тогда как концентрация  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  повышалась лишь на 8%. Полученные данные указывают на необходимость применения у лиц пожилого возраста с целью профилактики падений препаратов активного метаболита витамина D, которые, в отличие от препаратов нативного витамина D, не нуждаются в биотрансформации в почках для образования биологически активной формы витамина — D-гормона (Шварц Г.Я., 2008).

Убедительные данные о благоприятном воздействии лекарственного препарата группы активного метаболита витамина D — альфакальцидола — на состояние мышц, поддержание равновесия тела и частоту падений — получены в ряде клинических исследований. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов обоего пола (возраст  $\geq 65$  лет), проведенном в Швейцарии, показано, что применение препарата в дозе 1 мкг/сут в течение 36 нед сопровождалось существенным снижением частоты падений в сравнении с группой плацебо (отношение шансов 0,69; 95% доверительный интервал 0,412–1,16). При этом заметно снижались не только частота падений, но и число пациентов, у которых они наблюдались до начала исследования (Dukas L. et al., 2004). В обсервационном проспективном многоцентровом исследовании в горте пациентов с повышенным риском падений (средний возраст участников — 75,9 года) применение альфакальцидола в дозе 1 мкг/сут в течение 6 мес продемонстрировало значительное улучшение мышечной моторики и поддержания равновесия тела при выполнении 3 стандартных тестов уже через 3 мес приема препарата с прогрессирующим улучшением результатов после 6 мес приема. Кроме того, через 6 мес применения альфакальцидола количество пациентов с анамнезом предшествующих падений уменьшилось на 48,1% ( $p<0,0001$ ), абсолютное количество зарегистрированных случаев падений уменьшилось на 51,3% ( $p=0,0001$ ) (Dukas L. et al., 2010).

### ПРЕПАРАТ АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА («ТЕВА ФАРМАЦЕВТИКАЛ ИНДАСТРИЗ ЛТД.», ИЗРАИЛЬ) В КОНТЕКСТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕВЕНТИВНЫХ СТРАТЕГИЙ

В Украине данные о клинической эффективности применения альфакальцидола в предупреждении падений у лиц в пожилом возрасте успешно подкреплены более чем 20-летним опытом применения препарата Альфа Д<sub>3</sub>-Тева («ТЕВА Фармацевтикал Индастриз Лтд.», Израиль) в широкой врачебной практике. Препарат альфакальцидола Альфа Д<sub>3</sub>-Тева активно применяют врачи различной специализации в терапии всех типов и форм остеопороза и некоторых других кальцийзависимых заболеваний.

В настоящее время разработанные терапевтические стратегии и принятые консенсусные документы, направленные на профилактику падений и переломов у лиц пожилого возраста, существенно дополняют характеристику препарата Альфа Д<sub>3</sub>-Тева и значительно расширяют область показаний для его практического применения.

### Выводы

Демографические вызовы современной медицине, диктующие необходимость внедрения эффективных превентивных стратегий, направленных на улучшение качества жизни лю-



дей пожитого и старческого возраста и уменьшение бремени на систему здравоохранения, обусловленного спецификой гериатрической патологии, открывают для препарата Альфа Д<sub>3</sub>-Тева новые перспективы клинического применения — занять достойное место в стандартной практике эффективных лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению падений и переломов у лиц пожитого возраста.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Насонов Е.Л.** (2001) Остеопороз: стандарты диагностики и лечения. *Consilium medicum*, 9: 416–420.
- Стещенко В.С.** (2001) Демографічна криза в Україні. Проблеми дослідження, витоків, складові, напрями протидії. НАН України. Інститут економіки, Київ, 422 с.
- Шварц Г.Я.** (2008) Остеопороз, падения и переломы в пожитом возрасте: роль D-эндокринной системы. РМЖ (Русский медицинский журнал), 16(10): 1–10.
- American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults** (2013) Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J. Am. Geriatr. Soc.*, December 18 [Epub ahead of print].
- American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic Surgeons** (2001) Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 49(5): 664–672.
- Bischoff-Ferrari H.A.** (2012) Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 13(1): 71–77.
- Bischoff-Ferrari H.A., Borchers M., Gudat F. et al.** (2004) Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J. Bone Miner. Res.*, 19(2): 265–269.
- Bischoff-Ferrari H.A., Conzelmann M., Dick W. et al.** (2003) Effect of vitamin D on muscle strength and relevance in regard to osteoporosis prevention. *Z. Rheumatol.*, 62(6): 518–521.
- Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al.** (2009) Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 339: b3692.
- Ceglia L., Harris S.S.** (2013) Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif. Tissue Int.* 92(2): 151–162.
- Chou W.C., Tinetti M.E., King M.B.** (2006) Perceptions of physicians on the barriers and facilitators to integrating fall risk evaluation and management into practice. *Journal of General Internal Medicine*, 21(2):117–122.
- Dotchin C., Shanshal Y.** (2010) Medical care of osteoporotic pelvic bone fracture: the United Kingdom experience. *Clin. Geriatr. Med.*, 18(9): 52–56.
- Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S. et al.** (2004) Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 52(2): 230–236.
- Dukas L., Schacht E., Runge M. et al.** (2010) Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. *Arzneimittelforschung*, 60(8): 519–525.
- Fried L.P., Storer D.J., King D.E. et al.** (1991) Diagnosis of illness presentation in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 39(2): 117–123.
- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.** (2012) Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97(4): 1153–1158.
- Inouye S.K., Studenski S., Tinetti M.E. et al.** (2007) *J. Am. Geriatr. Soc.*, 55(5): 780–791.
- Kallin K., Gustafson Y., Sandman P.O. et al.** (2005) Factors associated with falls among older, cognitively impaired people in geriatric care settings: a population-based study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 13(6): 501–509.
- Kose N., Cuvalci S., Ekici G. et al.** (2005) The risk factors of fall and their correlation with balance, depression, cognitive impairment and mobility skills in elderly nursing home residents. *Saudi Med. J.*, 26(6): 978–981.
- Murray K.J., Hill K., Phillips B. et al.** (2005) A pilot study of falls risk and vestibular dysfunction in older fallers presenting to hospital emergency departments. *Disabil Rehabil.*, 27(9): 499–506.
- Ooms M.E., Lips P., Roos J.C. et al.** (1995) Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J. Bone Miner. Res.*, 10(8): 1177–1184.
- Stenhagen M., Ekström H., Nordell E. et al.** (2013) Falls in the general elderly population: a 3- and 6-year prospective study of risk factors using data from the longitudinal population study 'Good ageing in Skane'. *BMC Geriatr.*, 13: 81.
- Tinetti M.E., Baker D.I., McAvay G. et al.** (1994) A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N. Engl. J. Med.*, 331(13): 821–827.
- Tinetti M.E., Speechley M., Ginter S.F.** (1988) Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med.*, 319(26): 1701–1707.
- van Doorn C., Gruber-Baldini A.L., Zimmerman S. et al.** (2003) Dementia as a risk factor for falls and fall injuries among nursing home residents. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 51(9): 1213–1218.
- Venning G.** (2005) Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ*, 330(7490): 524–526.
- Wacker M., Holick M.F.** (2013) Vitamin D – effects on skeletal and extraskelletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1): 111–148.

Ольга Федорова

### РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

#### Лікування СЧВ: нові терапевтичні «проспекти» та «глухі кути»

За матеріалами: *Aikaterini Thanou & Joan T. Merrill (2014) Treatment of systemic lupus erythematosus: new therapeutic avenues and blind alleys. Nat. Rev. Rheumatol.*, 10: 23–34.

Незважаючи на акумуляцію знань про комплексну імунну дисрегуляцію при СЧВ та нові перспективні напрямки лікування, що перебувають на етапі доклінічних та ранніх клінічних досліджень, велика кількість біологічних препаратів на завершальних етапах клінічних досліджень не досягли необхідних клінічних кінцевих точок. Можливо, жоден із цих препаратів не працює, однак це твердження є настільки ж невизначеним, як і щодо ефективності пре-

паратів. Гетерогенність і комплексність цього захворювання може бути тією перепоною, яку надто важко подолати, використовуючи існуючі методологічні підходи, і шлях до інтерпретабельних результатів досліджень може також залишатися невизначеним. Однак добре охарактеризовані ознаки патології імунної системи наявні у багатьох пацієнтів, і селективна таргетна дія на одну чи кілька значимих для імунної відповіді молекул видається більш безпечним та селективним засобом лікування. Еволюція диктує більш персоналізований підхід до терапії та дизайну досліджень. Ці питання, а також аналіз прогресу нових методів лікування, спрямованих на ключові патофізіологічні процеси при СЧВ, детально розглянуті в повній версії статті.