

А.В. Курята

Е.А. Фролова

Днепропетровская
государственная
медицинская академия**Ключевые слова:**остеоартроз, коленные
суставы, лечение,
Долобене гель.**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ГОНАРТРОЗОМ ПРИ
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА
ДОЛОБЕНЕ ГЕЛЬ****Резюме.** Цель исследования — оценить эффективность применения комбинированного препарата Долобене гель (фармацевтической компании ratiopharm) для комплексного лечения пациентов с гонартрозом.

В открытое клиническое исследование были включены 16 больных (5 мужчин, 11 женщин) в возрасте от 46 до 68 лет (средний возраст — 57 лет) с остеоартрозом (ОА) коленных суставов согласно диагностическим критериям ОА Американской коллегии ревматологов (Цветкова Е.С., 2001), со II–III рентгенологической стадией по Kellgren и Lawrence с нарушением функции суставов I–II степени. У всех больных отмечали выраженный болевой синдром: интенсивность боли в покое >30 мм, при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Длительность заболевания составляла от 4 до 8 лет (в среднем — $5,8 \pm 1,9$). Всем пациентам основной группы проводили медикаментозную терапию с системным применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Для усиления противовоспалительного и анальгетического эффекта местно использовали аппликации препаратом Долобене гель, который наносили на кожу в области коленных суставов 3–4 раза в сутки. Контрольную группу составили 14 пациентов с гонартрозом, сопоставимых с основной группой. Длительность наблюдения составила 14 дней.

В комплексной терапии у пациентов с гонартрозом применяли препарат Долобене гель. В основной группе через 14 дней лечения отмечали достоверное улучшение состояния больных, что подтверждалось субъективным уменьшением выраженности боли по шкале ВАШ как в состоянии покоя — на 32,6% ($p < 0,05$), так и при движении — на 36,3% ($p < 0,05$). В основной группе отметили позитивную динамику альгофункционального индекса Лекена на 31,7% ($p < 0,05$), а также индекса WOMAC — на 29,6% ($p < 0,05$). В контрольной группе позитивная динамика показателей была менее выражена: по шкале ВАШ в состоянии покоя — на 17,5% ($p < 0,05$), при движении — на 25,2% ($p < 0,05$); снижение индекса Лекена — на 18% ($p < 0,05$); индекса WOMAC — на 16,2% ($p < 0,05$). Никаких побочных эффектов при применении препарата не было, что свидетельствует о его хорошей переносимости. Начало обезболивающего эффекта отмечали через 10–20 мин.

Таким образом, препарат Долобене гель является эффективным средством для локальной терапии суставного синдрома в комплексном лечении больных гонартрозом.

Остеоартроз (ОА) — одно из наиболее часто диагностируемых заболеваний опорно-двигательного аппарата, распространенность которого достигает максимальных значений у лиц старших возрастных групп (Поливода С.В., Черепок А.А., Рекалов Д.Г., 2005). Среди ревматических заболеваний ОА занимает первое место в мире, а в странах Европы — второе по распространенности после ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний. По данным различных исследований заболеваемость ОА коленного сустава широко варьирует. В Украине ОА коленного сустава рентгенологически выявляют у 2,9% женщин в возрасте 45–65 лет (Поливода С.В.,

Черепок А.А., Рекалов Д.Г., 2005). Учитывая современные мировые тенденции к старению популяции в целом, в ближайшем будущем мы можем ожидать значительное увеличение количества больных с ОА (Поворознюк В.В., 2004).

В лечении пациентов с ОА выделяют такие задачи: уменьшение выраженности боли и воспалительных изменений в пораженных суставах; снижение риска обострений и поражения новых суставов; замедление прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни пациента и предотвращение инвалидности пациента (Мазурова В.И., 2001; Немцов Б.Ф., Симонова О.В., 2001).

В соответствии с рекомендациями EULAR (2003) лечение пациентов с гонартрозом требует комбинации нефармакологических и фармакологических методов лечения (Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., 2004). К нефармакологическим относят образовательные программы, физические упражнения, поддерживающие средства (трость, супинаторы, фиксаторы коленного сустава) и уменьшение массы тела (Поворознюк В.В., 2004; Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., 2004).

В рекомендациях Американского ревматологического колледжа и EULAR как препарат первой линии рекомендуют парацетамол. Он безопасен и хорошо переносится, особенно у пациентов старших возрастных групп (Поворознюк В.В., 2004). SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) — симптоматические препараты замедленного действия (глюкозамина сульфат, хондроитин сульфат, неомыляемые соединения авокадо/сои, диацереин, гиалуроновая кислота) рекомендуют как препараты с симптоматическим эффектом и способностью модифицировать структуру (Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., 2004). Эти препараты являются безопасными и характеризуются минимумом побочных эффектов (Поворознюк В.В., 2004). Ведущее место среди существующего арсенала лекарственных средств в лечении пациентов с ОА занимают НПВП благодаря уникальному сочетанию противовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих свойств (Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Литвин В.О., 2004). Вместе с тем фармакоэпидемиологические данные свидетельствуют не только об их широком применении, но и частом возникновении таких побочных реакций, как гастропатия, нарушение функции почек, агрегации тромбоцитов, кардиоваскулярные осложнения (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003; Поливода С.В., Черепок А.А., Рекалов Д.Г., 2005). Пожилой возраст является фактором повышения риска развития побочных эффектов (Цветкова Е.С., 2001). Вышеуказанное обуславливает целесообразность использования местного аппликационного лечения в сочетании с препаратами системной терапии благодаря ее простоте и удобству применения (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003).

Преимуществами локальной терапии являются воздействие непосредственно на очаг поражения — сустав; достижение оптимальной терапевтической концентрации препарата в тканях в местах нанесения, при этом в кровоток поступает лишь незначительное количество вещества, что позволяет минимизировать системные побочные реакции. Препарат для местного применения не должен вызывать местных токсических и аллергических реакций (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003).

Эффективен в лечении пациентов с ОА диметилсульфоксид (ДМСО) (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003). Его действие заключается в инактивации свободных радикалов и стабилизации лизосомальных мембран (Долобене гель, 2000). При местном использовании ДМСО проявляется его антагонистическое действие на сосудистые эф-

фекты брадикинина, гистамина, простагландина E₁, что обеспечивает противовоспалительное, противоотечное и обезболивающее действие (Szmant, Harry H., 1995; Лубянова И.П., Кушеда И.В., 2001). Кроме того, ДМСО как хороший растворитель является проводником для пенетрации в мягкие ткани других лекарственных средств.

В настоящее время особый интерес вызывают комбинированные препараты с ДМСО, предназначенные для местной терапии различных поражений опорно-двигательного аппарата (Лубянова И.П., Кушеда И.В., 2001).

Цель исследования — оценить эффективность применения комбинированного препарата Долобене гель (фармацевтической компании ratiopharm) для комплексного лечения пациентов с ОА коленного сустава. В состав Долобене гель входят диметилсульфоксид; гепарин — антикоагулянт прямого действия, препятствующий тромбообразованию, улучшающий местное кровообращение; декспантенол, который после всасывания в кожу превращается в активную пантотеновую кислоту, способствующую регенерации поврежденных тканей (Долобене гель, 2000).

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое клиническое исследование были включены 16 больных обоих полов (5 мужчин, 11 женщин) в возрасте от 46 до 68 лет (средний возраст — 57 лет) с остеоартрозом (ОА) коленных суставов согласно диагностическим критериям ОА Американской коллегии ревматологов (Цветкова Е.С., 2001), со II–III рентгенологической стадией по Kellgren и Lawrence с нарушением функции суставов I–II степени. У всех больных отмечали выраженный болевой синдром — интенсивность боли в покое >30 мм, при ходьбе ≥40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Длительность заболевания составляла от 4 до 8 лет (в среднем — 5,8±1,9).

Всем пациентам основной группы проводили медикаментозную терапию с системным использованием НПВП (целекоксиб — 200 мг/сут, диклофенак натрия — 150 мг/сут). Для усиления противовоспалительного и анальгетического эффекта местно применяли аппликации препаратом Долобене гель, который наносили на кожу в области коленных суставов 3–4 раза в сутки. Длительность наблюдения составила 14 дней, при этом дозу НПВП не меняли. Контрольную группу составили 14 пациентов с гонартрозом, сопоставимые с основной группой по длительности заболевания, возрасту, лечению и нарушениям функции суставов, которые не использовали местную терапию.

Критериями эффективности проводимого лечения врачом считали динамику суммарного индекса Лекена, индекс WOMAC, объем движений в коленном суставе, показатели общего анализа крови; пациентом — интенсивность боли в состоянии покоя и при движении по шкале ВАШ (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003). Также оценивали биохимические маркеры воспаления и функциональные

состояния функции печени, почек и крови (АсАТ, АлАТ, С-реактивный протеин, билирубин, мочеви- на) в начале исследования и через 14 дней. Общую эффективность в конце исследования определяли на основании клинической и субъективной оценки по балльной системе: 0 — очень плохо; 1 — плохо; 2 — удовлетворительно; 3 — хорошо; 4 — отлично.

Результаты статистически обрабатывали с опре- делением средних величин, достоверности различия показателей на основании критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исходном состоянии у 12 (75%) пациентов боль возникала при физической нагрузке и исчеза- ла в течение ночи; 4 (25%) пациента отмечали ноч- ную боль. Утреннюю скованность продолжитель- ностью от 15 до 30 мин отмечали у 10 (62,5%) паци- ентов. Умеренную интенсивность боли (30–60 мм) в покое — у 8 (50%), при движении — у 8 (50%); сильную (>60 мм) интенсивность боли в по- кое — у 9 (56,25%), при движении — у 7 (43,75%) больных. В исходном состоянии достоверность различий между основной и контрольной группой не выявлена.

Через 14 дней применения в комплексной терапии у пациентов с гонартрозом препарата Долобене гель в основной группе отмечали до- стоверное улучшение состояния пациентов, что подтверждалось уменьшением субъективного ощу- щения боли по шкале ВАШ как в состоянии покоя — на 32,6% (p<0,05) (рис. 1), так и при движении — на 36,3% (p<0,05) (рис. 2). В основной группе отметили позитивную динамику альгофункционального ин- декса Лекена на 31,7% (p<0,05), а также индекса WOMAC — на 29,6% (p<0,05) (рис. 3). В контрольной группе динамика показателей была менее выра- жена: по шкале ВАШ в состоянии покоя на 17,5% (p<0,05) (см. рис. 1), при движении — на 25,2% (p<0,05) (см. рис. 2); снижение индекса Лекена на 18% (p<0,05) (см. рис. 3); индекса WOMAC — на 16,2% (p<0,05) (см. рис. 3). У 14 (87,5%) пациентов отмечали уменьшение выраженности боли в иссле- дуемом суставе, у 13 (81,25%) — повышение двига- тельной активности в них. В основной группе у 15 (93,75%) пациентов отмечали значительное умень- шение выраженности боли в суставе к концу иссле- дования, у 1 (6,25%) — оно было незначительным. В контрольной группе значительное уменьшение выраженности боли в коленном суставе выявлено только у 9 (64,28%) пациентов.

Большинство больных, участвующих в ис- следованиях, отметили положительный эффект при использовании Долобене геля: у 7 (43,75%) пациентов зарегистрирована оценка «отлично»; у 8 (50%) — «хорошо»; у 1 (6,25%) — «удовлетвори- тельно». Никаких побочных эффектов при приме- нении препарата не отмечено, что свидетельствует о его хорошей переносимости. Существенных из- менений в конце исследования по сравнению с ис- ходным состоянием в показателях периферической крови на фоне лечения с применением препарата Долобене гель не выявлено (таблица). После на-

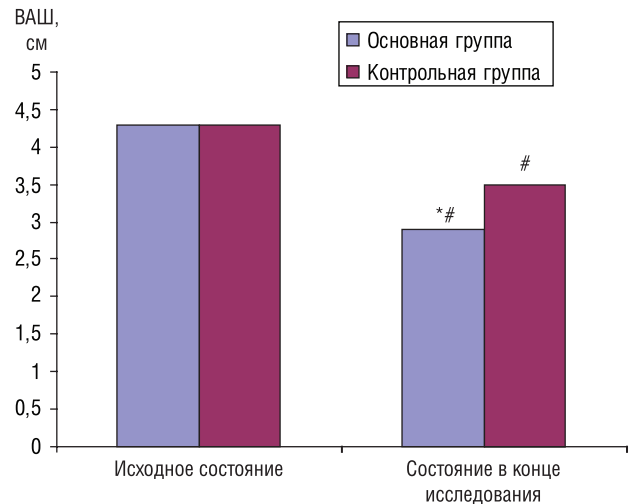


Рис. 1. Динамика уровня болевых ощущений у пациентов с гонартрозом в состоянии покоя на фоне лечения с применением препарата Долобене гель (*p<0,05 – достоверность различий между группами в конце исследования; *p<0,05 – достоверность различий в начале и в конце исследования)

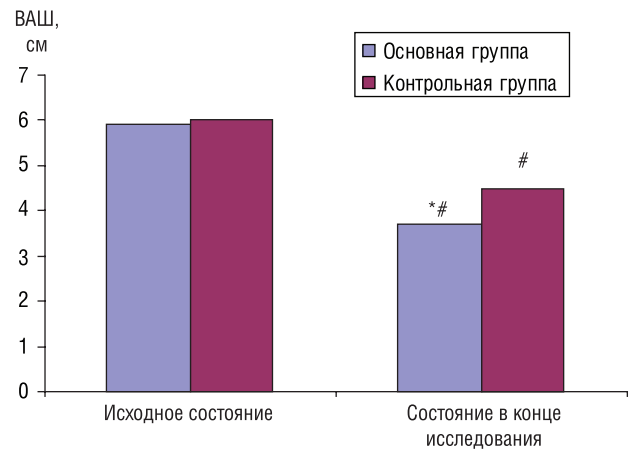


Рис. 2. Динамика уровня болевых ощущений при движении у пациентов с гонартрозом на фоне лечения с применением препарата Долобене гель (*p<0,05 – достоверность различий между группами в конце исследования; *p<0,05 – достоверность различий в начале и в конце исследования)

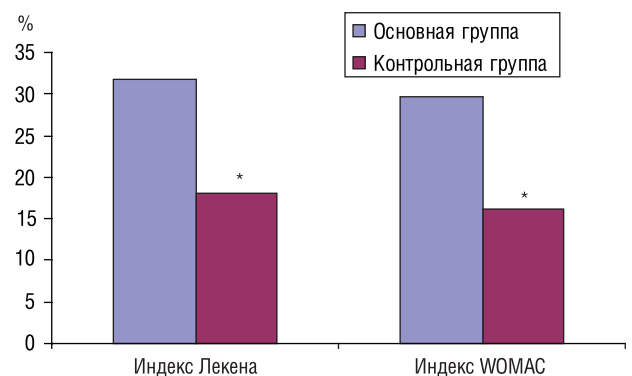


Рис. 3. Динамика обратного развития функциональных тестов Лекена и WOMAC у пациентов с гонартрозом при комплексном лечении (*p<0,05 – достоверность различий между группами в конце исследования)

несения на область повреждения препарат быстро и полностью всасывался. Начало обезболивающего эффекта отмечали через 10–20 мин.

Таблиця

Лабораторные показатели у больных гонартрозом на фоне лечения с применением препарата Долобене гель компании ratiopharm

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	Начальное состояние	Через 14 дней	Начальное состояние	Через 14 дней
Билирубин, ммоль/л	14,18±1,08	13,16±1,94	15,06±1,18	16,78±1,58
АлАТ, ммоль/л	0,46±0,08	0,44±0,09	0,48±0,09	0,43±0,07
АсАТ, ммоль/л	0,34±0,05	0,33±0,05	0,33±0,04	0,32±0,06
Мочевина, мкмоль/л	5,89±0,74	6,23±0,34	6,03±0,86	5,80±0,71
С-реактивный протеин, мкмоль/л	9,72±1,02	7,12±1,02*	9,80±1,20	6,40±0,40*

*Достоверность различий $p < 0,05$.

Таким образом, препарат Долобене гель является эффективным для локальной терапии суставного синдрома в комплексном лечении больных гонартрозом.

ВЫВОДЫ

1. Долобене гель — эффективный препарат для локального лечения при болевом синдроме на фоне системного применения препаратов при ОА коленных суставов, существенно повышающий эффективность комплексной терапии.

2. Долобене гель быстро и полностью всасывается, удобен в применении и может использоваться как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе лечения.

3. Применение препарата Долобене гель не сопровождалось развитием побочных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

Долобене гель (2000) Рекомендации для врачей. Фарм Арт, 28 с.

Ивашкин В.Т., Султанов В.К. (2005) Болезни суставов. Москва, Литтерра, с. 351–362.

Коваленко В.Н., Борткевич О.П. (2003) Остеоартроз. Киев, Морион, 446 с.

Коваленко В.П., Шуба Н.М. (2002) Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. Киев.

Лубянова И.П., Кушеда И.В. (2001) Эффективность локальной терапии больных с профессиональной патологией опорно-двигательного аппарата препаратом Долобене гель. Укр. ревматол. журн., 3–4: 53–55.

Мазурова В.И. (2001) Клиническая ревматология. Питер, Санкт-Петербург, 385 с.

Насонова В.А., Астапенко Н.Г. (1998) Клиническая ревматология. Москва, Медицина, 514 с.

Немцов Б.Ф., Симонова О.В. (2001) Остеоартроз. Киров, 28 с.

Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Литвин В.О. (2004) Використання нестероїдних протизапальних засобів для локальної терапії при захворюваннях кістково-м'язової системи. Здоров'я України, 2: 34.

Поворознюк В.В. (2004) Остеоартроз. Мистецтво лікування, 3: 16–23.

Поливода С.В., Черепок А.А., Рекалов Д.Г. (2005) Современные возможности и перспективы фармакотерапии остеоартроза. Здоров'я України, 6: 55.

Цветкова Е.С. (2001) Возможности и перспективы фармакотерапии остеоартроза. Избранные лекции по клинической ревматологии. Медицина, Москва, с. 197–203.

Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. (2004) (Рекомендации Европейской антиревматической лиги 2003г.: доказательный подход

к лечению пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Укр. ревматол. журн., 3: 26–41.

Szmant, Harry H. (1995) Physical properties of dimethyl sulfoxide and its function in biological systems. In: Jacob S.W., Herschler R. (Ed) Biological actions of dimethyl sulfoxide. New York Academy of Sciences, New York, p. 20–23.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛОКАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОНАРТРОЗОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ З ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ ДОЛОБЕНЕ ГЕЛЬ

О.В. Курята, Е.А. Фролова

Резюме. Мета дослідження — оцінити ефективність застосування комбінованого препарату Долобене гель (фармацевтичної компанії ratiopharm) для комплексного лікування пацієнтів з гонартрозом.

У відкрите клінічне дослідження були включені 16 хворих (5 чоловіків, 11 жінок) віком від 46 до 68 років (середній вік — 57 років) з остеоартрозом (ОА) колінних суглобів згідно з діагностичними критеріями ОА Американської колегії ревматологів (Цветкова Е.С., 2001) з II–III рентгенологічною стадією за Kellgren й Lawrence з порушенням функції суглобів I–II ступеня. У всіх хворих відзначали виражений больовий синдром — інтенсивність болю у спокої >30 мм, при ходьбі ≥40 мм за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Тривалість захворювання становила від 4 до 8 років (у середньому — $5,8 \pm 1,9$). Усім пацієнтам основної групи проводили медикаментозну терапію із системним використанням нестероїдних протизапальних препаратів. Для посилення протизапального й анальгетичного ефекту місцево використовували аплікації препаратом Долобене гель, який наносили на шкіру в ділянці колінних суглобів 3–4 рази на добу. Контрольну групу становили 14 пацієнтів з гонартрозом, які були порівнянні з основною групою. Тривалість спостереження становила 14 днів.

У комплексній терапії у пацієнтів з гонартрозом застосовували препарат Долобене гель. В основній групі через 14 днів лікування відзначали достовірне поліпшення стану хворих, що підтверджувалося зменшенням суб'єктивного відчуття болю за шкалою ВАШ як у стані спокою — на 32,6% ($p < 0,05$), так і при русі — 36,3% ($p < 0,05$). В основній групі відзначили позитивну динаміку альгофункціонального індексу Лекена на 31,7% ($p < 0,05$), а також індексу WOMAC — на 29,6% ($p < 0,05$). У контрольній групі позитивна динаміка показників була менш виражена: за шкалою ВАШ у стані спокою на 17,5% ($p < 0,05$), при русі — на 25,2% ($p < 0,05$); зниження індексу Лекена на 18% ($p < 0,05$); індексу WOMAC — на 16,2% ($p < 0,05$). Ніяких побічних ефектів при застосуванні препарату не було, що свідчить про його добру переносимість. Початок знеболювального ефекту відзначали через 10–20 хв.

Таким чином, препарат Долобене гель є ефективним засобом для локальної терапії суглобового синдрому в комплексному лікуванні хворих на гонартроз.

Ключові слова: остеоартроз, колінні суглоби, лікування, Долобене гель.

THE EFFICACY OF LOCAL THERAPY BY DOLOBENE GEL IN COMPLEX GONARTHROSIS TREATMENT

A. V. Kuryata, E. A. Frolova

Resume. The aim of the study — to determine the efficacy of application of combined medication Dolobene gel (Pharmaceutical company ratiopharm) for complex gonarthrosis' treatment.

There were included in the open-label clinical study 16 patients both genders (m. — 5, f. — 11) aged 46–68 yrs (av. age 57 years), suffered from osteoarthritis of knee joints, as for diagnostic criteria of ACR (Цветкова Е.С., 2001), with X-Ray stage II–III by Kellgren & Lawrence with damage of joint's function I–II st. In all pts there were registered significant pain syndrome — the intensity of rest pain >30 mm, walking pain 40 mm and more by visual analogue scale (VAS). The duration of disease was 4–8 yrs (av. 5.8±1.9). All basic group pts received medicamentous therapy by systemic NSAIDs. For intensification of anti-inflammatory effect, as well as analgetic action, there were used local applications of medication Dolobene gel, that was applied on the skin near the region of knee 3–4 times daily. The control group consisted of

14 gonarthrosis pts, compared with the basic group by the main clinical and laboratory parameters. The observation period was 14 days.

The application of Dolobene gel as component of complex gonarthrosis treatment in basic group after 14 days lead to significant improvement of clinical course of knee joints damage, that confirmed by subjective pain's feeling by VAS, as in rest — by 32.6% ($p<0.05$), as in movement — 36.3% ($p<0.05$). There was showed positive dynamics of Lequesne index in basic group by 31.7 ($p<0.05$), as well as WOMAC index — by 29.6% ($p<0.05$). At the control group the dynamics of such indices was less pronounced: VAS in the rest 17.5% ($p<0.05$), VAS in the movement — 25.2% ($p<0.05$); Lequesne index' dynamics — 18% ($p<0.05$); WOMAC index dynamics — by 16.2% ($p<0.05$). No adverse reactions were observed during application of investigated medication, those confirm its good tolerability. The analgetic effect developed from 10–20 minutes. The medication Dolobene gel is effective for local therapy of joint's syndrome in complex gonarthrosis' treatment.

Key words: osteoarthritis, knee joints, treatment, Dolobene gel. □

Публикация предоставлена представительством ratiopharm International GmbH в Украине:

01601, Киев, ул. Шелковичная, 42–44

Тел.: (044) 490-58-62

Факс: (044) 490-58-63

www.ratiopharm.ua

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Полимиозит и дерматомиозит: краткосрочный и долгосрочный исходы и факторы, определяющие прогноз

Hachulla M.E., Hatron P.-Y., Hellot M.-F. et al. (2001)

Polymyositis and dermatomyositis: short-term and long-term outcomes and factors determine prognosis. J. Rheumatol., 28(10): 2230–2237.

Полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ) — хронические идиопатические воспалительные заболевания, ассоциированные с высокой смертностью (по различным данным — от 4 до 50%), главным образом обусловленной обездвиженностью, поражением легких и сердца. Долгосрочных исследований, посвященных наблюдению за течением этого заболевания, недостаточно, их данные нередко противоречивы.

Исследовали долгосрочные и краткосрочные исходы миозита у 77 больных, а также факторы, определяющие их прогноз. В ходе длительного наблюдения у 40% больных была достигнута ремиссия (полная отмена как глюкокортикоидов (ГК), так и цитотоксических препаратов), у 43% — улучшение и у 17% — ухудшение состояния. За короткий период наблюдения на фоне снижения дозы ГК реци-

дивы выявляли у 36 больных, а после прекращения терапии преднизолоном — у 9, при этом наиболее часто — в течение первого года. Авторы обращают внимание на связь заболевания с ухудшением функционального статуса и качества жизни за длительный период. Около половины больных, достигших ремиссии, вернулись к нормальному образу жизни, у остальных (с рецидивирующим ПМ/ДМ) на протяжении всего периода исследования сохранялось выраженное снижение функциональной активности. Обострения кожного и мышечного синдромов не коррелировали между собой. По данным исследователей общая смертность составила 22%, и главной ее причиной названы онкологические заболевания и легочные осложнения. Факторами, ассоциированными с ремиссией, являлись молодой возраст и раннее начало терапии, предикторы плохого прогноза — пожилой возраст, поражение легких, пищевода, рак. Поэтому высокая смертность при ПМ/ДМ обуславливает необходимость терапии на ранних стадиях. Легочные осложнения, т.е. аспирационная пневмония, ассоциированная с поражением пищевода, и вентиляционная недостаточность были названы главными причинами летальности.