

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Геронтологическое общество РАН
Курское отделение Российской ассоциации врачей общей практики
Курское отделение Российского научно-практического общества
врачей-терапевтов
Курское отделение Российской ассоциации геронтологов и гериатров



Материалы
международной научно-практической конференции
«От стандартизированной к
индивидуализированной терапии.
Лечим не болезнь, а больного»

18 марта 2014 г.

Курский государственный медицинский университет

УДК:616-085 (063)

ББК: 53.5

Публикуется по решению редакционно-
издательского отдела ГБОУ ВПО КГМУ

Минздрава РФ

«От стандартизированной к индивидуализированной терапии.

Лечим не болезнь, а больного» // материалы международной научно-практической конференции, *18 марта 2014 г.* – Курск: КГМУ. 2014. - 423 с.

Ответственный редактор профессор Н.К.Горшунова

Компьютерная верстка Н.В.Медведев

Материалы международной научно-практической конференции, в которой приняли участие представители России, Республики Беларусь, Украины, Молдовы и Узбекистана, посвящены обсуждению современных проблем сочетания стандартизированной терапии и индивидуализированного подхода в медицинской практике, они будут полезны врачам различного профиля, студентам медицинских вузов, организаторам здравоохранения.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЗЛИЧНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

1. Седация и региональная гипотермия головного мозга 202
Аваков В.Е., Шахова И.А.
2. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина: за и против 209
Барбашина Т.А., Брескина И.В., Цуканова М.А., Прусакова О.Ю., Киревнина Р.Е., Гришаева Г.М., Колесникова О.Е., Корень Н.А.
3. К вопросу о механизмах взаимодействия низких доз ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов при совместном применении у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска 218
Бездетко Н.В., Яковлева Л.В.
4. Оценка эффективности и полноценности лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с сочетанной кардиоваскулярной патологией в условиях типичной амбулаторной практики 226
Безуглова Е.И., Лунова Ю.В., Поветкин С.В., Филиппенко Н.Г., Корнилов А.А.
5. Современные методы лечения Эпштейна-Барр вирусной инфекции 231
Белоконова Л.В., Провоторов В.Я., Дворникова Н.Н., Титарева Л.В.
6. Рациональная фармакотерапия химиорезистентного туберкулеза в Черновицкой области 234
Бойко А.В.
7. Комплаенс, его влияние на эффективность лечения больных туберкулезом 237
Бойко А.В.
8. Стандарт и алгоритм этиологической диагностики лекарственноустойчивого туберкулеза 244
Бойко Н.Г., Тюрина Е.Б., Коломиец В.М.
9. Применение системы мониторинга хронической обструктивной болезни легких в первичной медико-санитарной помощи 248
Будневский А.В., Перцев А.В., Семынина Н.М.
10. Оценка эффективности применения нетеплового микроволнового электромагнитного излучения в комплексной терапии бронхиальной астмы 253
Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Бурлачук В.Т., Ольшева И.А., Чернов А.В., Семынина Н.М.
11. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клинко-инструментальные параллели 259
Будневский А.В., Чернов А.В., Дробышева Е.С., Ермолова А.В.
12. Изменение динамики моноклонов крови у больных мультирезистентным туберкулезом легких при рецидиве процесса под влиянием антимикобактериальной терапии 265
Бутов Д.А.
13. I/D полиморфизм гена ACE ассоциирован с развитием ГБ у русских жителей Центрального Черноземья 271
Бушуева О.Ю., Стецкая Т.А., Булгакова И.В., Корогодина Т.В., Барт Ю.И., Андреева Н.Ю., Полоников А.В., Иванов В.П.
14. Значение медитативных технологий и музыкотерапии в профилактике дисстрессов у людей пожилого возраста 275
Григорьян М.Ф.

приводить у больных туберкулезом к ряду негативных последствий - развитию анемии, гиперкоагуляционного синдрома, синдрома мальабсорбции и др., которые требуют соответствующей коррекции программ лечения. Перевод таких пациентов на инъекционные схемы лечения ПТП, позволяет проводить 100% контроль за химиотерапией, обеспечивает 100% биодоступность препаратов и снижает токсическое влияние с потенцированием действия первичного препарата, способствует повышению эффективности и сокращению сроков лечения, а также имеет фармакоэкономический эффект при лечении больных химиорезистентным туберкулезом.

Список литературы:

1. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В., Ничик А.З., Ничик Н.А. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму (методичні рекомендації). – К., 1998. – 33 с.
2. Дунтау А.П. Механизмы эндотоксикоза при туберкулезе легких / А.П. Дунтау, А.В. Ефремов, В.В. Бакаев // Пробл. туберкулеза. – 2000. – №1. – С. 37–39.
3. Инсанов А.Б. Оценка степени эндотоксикоза при туберкулезе легких / Инсанов А.Б. // Материалы 7 съезда фтизиатров России, 2003.

КОМПЛАЙЕНС, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Бойко А.В.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

В работах зарубежных исследователей, которые освещают склонность больного к назначенной терапии, последняя определяется как комплаентность (compliance, англ. согласие) т.е. степень готовности пациента выполнять врачебные рекомендации [4, 6]. Количество впервые выявленных больных туберкулезом (ТБ), которые досрочно прекращают стационарное лечение, составляет приблизительно от 20 до 50 % [1].

В связи с имеющейся проблемой несистематического лечения больных туберкулезом, во всем мире много внимания уделяется вопросу формирования их склонности к лечению [5]. Плохая склонность к лечению у больных туберкулезом – это несоблюдение назначенного стандартного режима химиотерапии на протяжении фиксированного срока (пропуск суточных доз ПТП, преждевременное завершение лечения (прерванное лечение), самовольная отмена приема отдельных ПТП). Информационно-образовательная работа с пациентами является средством формирования ответственного отношения больных туберкулезом к процессу лечения [2, 3].

Целью исследования было: определить основные препятствия для проведения контролируемого лечения больных туберкулезом с низкой склонностью к антибактериальной терапии и найти пути преодоления этих препятствий.

Задачи исследования:

1. Выучить клинико-социальную характеристику больных туберкулезом, которые имели хорошую или плохую склонность на протяжении стационарного лечения.

2. Установить эффективность лечения туберкулеза легких в Черновицкой области за последние годы и причины ее снижения.

3. Определить основные препятствия для проведения контролируемого лечения.

4. Определить основные направления относительно формирования склонности к лечению во время пребывания пациентов в стационаре.

5. Доказать положительное влияние информационно-просветительной работы на нивелирование досрочного прекращения лечения больными туберкулезом.

Материалы исследования. Информация о больных, полученная благодаря анкетированию и сведениям из медицинской документации 230 пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких, среди которых были пациенты с подозрением на мультирезистентный характер его течения.

Методы исследования: клинические, рентгенологические, клинико-лабораторные, микробиологические, статистические.

Результаты исследования. Показатель лечения когорты больных среди новых случаев ТБ с положительным мазком является основным индикатором эффективности лечения. Это связано с тем, что прекращение бактериовыделения данной группой больных значительно снижает распространенность инфекции среди населения.

По аналитически-статистическим данным в Украине в 2010 году эффективность лечения среди новых случаев туберкулеза с положительным мазком мокроты составила 58,2%, а согласно приказу МОЗ Украины от 24.05.2006 г. № 318 «О стратегии и организации национальной программы контроля за туберкулезом в Украине» и индикатором ВОЗ должна составлять не менее 85%.

Низкий показатель эффективности лечения обусловлен высокими значениями:

- неудачного лечения – 18,2%, что свидетельствует об отсутствии контролируемого лечения и высоком уровне мультирезистентного ТБ;
- умерших – 14,1%, половина из которых – больные с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, не обеспеченные в полном объеме Арт-терапией, что приводит к летальному исходу;
- прерванного лечения – 7,8%, что свидетельствует о низкой мотивации больных вылечиться и неудовлетворительной социальной поддержке больных ТБ во время лечения (продуктов питания, гигиенических наборов и т.д.);
- переведенных в другие противотуберкулезные учреждения и на санаторно-курортное лечение – 3%.

По данным ежегодных отчетов Черновицкого областного противотуберкулезного диспансера, эффективность лечения среди новых случаев туберкулеза с положительным мазком мокроты составляет: вылечено – 28 лиц (17,8%), лечение завершили 101 пациент (64,3%), умерло – 11 (7%), неудачное лечение зарегистрировано у 9 (5,7%), прервали лечение – 6 (3,8%), выбыли или

переведены – 2 (1,3%).

При анализе склонности больных к лечению было выявлено, что больные покинувшие стационар начавшие злоупотреблять алкоголем и (или) психотропными средствами возвращались к лечению лишь по причинам прогрессирования туберкулеза, легочного кровотечения, легочно-сердечной недостаточности. Чаще всего больные покидали стационар в первые 1-2 месяца. Так, в срок до двух месяцев покинули стационар почти 12 % больных; от 2 до 3 месяцев – еще 7%; от 3 до 4 месяцев – около 2 %. Причины преждевременной и плановой выписки представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Причины преждевременной и плановой выписки больных из стационара за 2011-2013 годы

Причина выписки	Количество больных	%
Пьянство	16	7,6
Самовольно покинули стационар	35	16,7
Переведено	18	8,6
По требованию родных	4	1,9
Планово переведено на амбулаторное лечение	137	65,2
Всего	210	100

Таким образом, 25,3% больных были выписаны досрочно за пьянство и самовольный уход из стационара; 22 (10,5 %) – по объективным причинам; 137 больных (65,2 %) – закончили основной курс химиотерапии в стационаре.

Результаты лечения пациентов, которые придерживались срока лечения более 2 месяцев представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты лечения пациентов, которые придерживались срока лечения более 2 месяцев

Срок лечения	Всего	Положительный результат	Прогрессировани е	Без эффекта
2-3 мес.	20	10 (50%)	2	8
3-6 мес.	17	12 (70,6%)	1	4
более 6 мес.	14	11 (78,5%)	-	3

Как видно из таблицы 2, при условии соблюдения адекватной продолжительности лечения, у большинства больных удалось достичь положительного результата, который существенным образом усиливался с увеличением продолжительности курса.

При проведении опроса 159 исследуемых пациентов было выяснено, что среднее образование и ниже среднего было у 51% респондентов, среднее техническое – у 36%, незаконченное и законченное высшее образование – у 11%. Социальный портрет сложился следующим образом: рабочие – 34%, специалисты

– 8%, служащие – 6,6%, медицинские работники – 1%, предприниматели 5,6%, неработающие (пенсионеры, инвалиды, безработные, домохозяйки) – 46%. Место жительства: г. Черновцы – 35,5%, область – 65,5%.

Социальный портрет лиц (51), которые досрочно прекратили лечение, следующий: 68,2 % — неработающие, 56,2 % – злоупотребляли алкогольными напитками, 35,1 % – в прошлом находились в местах лишения свободы, 5,1 % – не имели постоянного места жительства.

После анкетного опроса пациентов (51), которые прервали лечение, выяснились следующие основные причины досрочного прекращения лечения:

- ✓ необходимость зарабатывать средства на проживание – 25% (надо зарабатывать деньги, необходимость быть на работе);
- ✓ недостаточное проведение медико-санитарного информирования больных туберкулезом – недостаточные знания о туберкулезе и его лечении – 13,5% (считают себя здоровыми);
- ✓ отсутствие комфортных условий пребывания в круглосуточных противотуберкулезных стационарах – 21,4%;
- ✓ семейные обстоятельства (продолжительное отлучение от семьи на период лечения, не в состоянии оставить домашнее хозяйство) – 9%;
- ✓ злоупотребление спиртными напитками (вместо лекарства отдают предпочтение алкоголю) – 29%;
- ✓ не желают лечиться без объяснения причин – 2,1%.

Изучение этого вопроса показало, что наиболее частыми причинами прекращения лечения были: злоупотребление спиртными напитками и недостаток денег (поиск работы, отсутствие средств для проживания, страх потерять работу). Это означает, что больные туберкулезом, которые прекращают лечение, это лица, относящиеся к более уязвимым и социально-дезадаптированным группам населения (неработающие; те, что не имеют постоянного места жительства; находившиеся в прошлом в местах лишения свободы; злоупотребляющие алкоголем). Эти выводы указывают на необходимость внедрения программы социальной поддержки больных туберкулезом для повышения мотивации к выздоровлению и выполнению режима лечения.

На втором месте среди причин самовольного прекращения лечения был большой удельный вес больных, которые отрицали свое заболевание (38,5%). В литературе такое поведение больных объясняется отрицанием своего заболевания из-за стигматизации, страха потерять работу, страха дискриминации в обществе. В этом случае основную роль играют информационная недостаточность, дезинформация, из чего и вытекает стигматизация лиц, которые страдают подобными заболеваниями.

Изучение факторов, которые влияют на отношение к лечению впервые выявленного больного туберкулезом, побуждало к поиску средств, которые бы сократили досрочную выписку пациента из стационара, и были бы основой для разработки системы формирования информационного поля пациента. Нами разработан материал образовательного направления для больных туберкулезом «Выздоровление – лучшая профилактика в борьбе с туберкулезом». В данной методике фактором влияния на пациента есть информация, которая содержит всю

логическую модель картины болезни. Еженедельно с больными проводились занятия, в структуре которых 70% занимало вербальное обучение — предоставление информации и 30% интерактивное общение – ответы на вопросы пациента, анкетирование. Вся лечебная информация предоставлялась вербальным и визуальным средствами (наглядные материалы, фильмы, брошюры). На каждом занятии обсуждались вопросы трудоустройства, беседы относительно коррекции семейных отношений. К началу обучения проводилось тестирование пациента с использованием разработанного диагностического комплекса для выявления лиц с повышенным риском отрыва от лечения. На основе тестирования была выделена группа с низкой склонностью к лечению. С этими пациентами проводилась дополнительная индивидуальная работа в виде бесед по 10-15 минут с целью закрепления информации. Программа обучения включала общие понятия о заболевании и детальное освещение вопросов лечения, правил профилактики, поведения больного в стационаре и в семье.

Проведен сравнительный анализ продолжительности лечения по стандартным схемам химиотерапии. При этом анализировали такие критерии: завершение лечения после 15 месяцев, эффективность лечения, отрывы от лечения, смертность и убытие больного из района (области).

При предоставлении информационно-консультативной помощи больным отмечалось сокращение сроков лечения. Количество пациентов, которые полностью завершили лечение в срок до 7 месяцев, было выше в группе больных, с которыми проводили индивидуальное обучение (43,5 %) по сравнению с данными другой группы (32 %).

Эффективность лечения через 9-15 месяцев была также выше у больных, с которыми проводили индивидуальную работу.

На момент завершения курса химиотерапии лечение было эффективным по критериям прекращения бактериовыделения и заживления деструкции легочной ткани у 87,9% пациентов 1-й группы и 63,1% больных 2-й группы.

Таким образом, проведение информационно-образовательной работы с пациентами оказывает положительное влияние на уменьшение частоты досрочного прекращения лечения больными. Анализ результатов внедрения системы информационного влияния продемонстрировал ее высокую эффективность в повышении уровня знаний больных о своем заболевании, что привело к увеличению количества пациентов, регулярно получающих противотуберкулезную терапию, и уменьшению количества лиц, которые досрочно выписаны из стационара.

Вопрос об удержании в стационаре бациллярных больных, принуждение их соблюдать лечебный режим, не курить, не употреблять алкоголь, наркотики, не оставлять самовольно стационар очень актуален в современных условиях распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза. К тому же больные, которые прервали лечение, а потом вернулись в стационар, находятся в таком состоянии, что затраты на лечение значительно превышают доступные, и вылечить таких больных очень тяжело. За время отсутствия пациентов в стационаре, они не просто распространяют инфекцию, но и инфицируют более вирулентными (потому что они прошли через ослабленный организм) и

устойчивыми к антибактериальным препаратам (АБП) микобактериями, соответственно с каждым годом возрастает количество больных с первичной устойчивостью к АБП. Поэтому необходимо учитывать еще и эпидемиологическую опасность, которую представляют такие пациенты.

Мониторинг мультирезистентности за 2011-2013 годы показал, что основной контингент больных этой формой заболевания наблюдается среди пациентов с прерванным лечением (43,3 %) и неудачей повторного курса химиотерапии (до 88,8 %).

Нами был проведен анализ данных о чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) у 43 больных ВДТБЛ с подозрением на мультирезистентный туберкулез и неизвестной чувствительностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам (наличие мультирезистентности устанавливалась после получения результатов теста медикаментозной чувствительности МБТ).

Почти у половины больных (44,2 %) с МРТ установлена расширенная устойчивость МБТ за счет резистентности, кроме основных противотуберкулезных препаратов (изониазид и рифампицин): к стрептомицину – у 53,5 % пациентов, пиразинамиду – у 27,9 %, этамбутолу – у 32,6 %. Наблюдался относительно невысокий уровень резистентности МБТ к канамицину (К) и этионамиду (Et) – соответственно 2,3 % и 1,6 % среди обследуемых лиц.

Проанализировав результаты лечения, оказалось, что в связи со стабилизацией легочного процесса и прекращением бактериовыделения у пациентов с мультирезистентным туберкулезом легких, из стационара выписан 72,1 % (31) лиц. Из них 19,4 % (6) пациентов спустя некоторое время повторно поступили обратно, учитывая периодические обострения данного заболевания. Два человека (4,7 %) выписаны с посмертным эпикризом. 10 лиц нарушали больничный режим, то есть у 23,2 % пациентов была низкая склонность к лечению. Среди данной группы больных бактериовыделение прекратилось лишь у 29%, в то время как среди пациентов с высокой склонностью к лечению это количество составило – 72,1%.

Таким образом, проанализировав все вышеизложенное, нами выделены следующие направления в работе и стратегии повышения готовности пациентов, которые имеют низкую склонность к лечению:

- оценка знаний больных о своем заболевании и понимания ими необходимости проведения лечения;
- оценка беспокойства пациента относительно проведения терапии и быстрое реагирование на ошибочные представления и стереотипы;
- оценка мотивации и готовности к лечению перед началом и регулярно в процессе лечения;
- обсуждение понятной для больного стратегии лечения, которую он готов соблюдать, разработка конкретного плана для конкретной схемы лечения с учетом связи с приемами пищи, распорядком дня;
- информирование больного о типичных побочных эффектах, готовность к их появлению и соответствующее лечение;
- следует регулярно проводить оценку психического здоровья, а

профессиональное лечение существующих проблем и отклонений от нормы проводить до начала основного курса химиотерапии.

Также необходимо предоставлять детальную информацию больным и их родственникам о туберкулезе, способах заражения, основных методах диагностики и принципах лечения с обязательным объяснением необходимости продолжительного лечения стандартным сроком, без пропусков доз ПТП, даже при условии хорошего самочувствия и прекращения бактериовыделения, что является залогом излечения туберкулеза и побуждает больного к терпеливому продолжительному лечению. Акцентировать внимание в разговоре на неблагоприятном прогнозе жизни и трудоспособности в случае плохой склонности к лечению. Объяснять механизмы возникновения резистентности к ПТП и необходимости применения основной меры профилактики – контролируемого лечения. Предоставлять информацию о ПТП, которые применяются в режимах лечения, возможных побочных эффектах и, в случае их возникновения, необходимости сначала своевременной коррекции таких побочных явлений симптоматическими средствами, а не отменой ПТП. Проводить работу с семьей и близким окружением больного с целью помощи в информировании, коррекции ошибочных представлений, улучшении психологического климата, организации поддержки. Распределить больных в палаты с бактериовыделением и без него, что отвечает не только требованиям инфекционного контроля, но и является положительным примером излечимости ТБ, а также стимулирует желание больных попасть в «чистую» зону и достичь излечения.

Выводы:

1. Лица с асоциальным поведением, болеющие туберкулезом легких, представляют контингент, который существенным образом влияет на формирование резервуара туберкулезной инфекции, поскольку большинство из них не соблюдает основного курса противотуберкулезной терапии.

2. При соблюдении основного курса лечения достигается улучшение у 70,6 % пациентов из числа указанного контингента. Понимание проблем, с которыми встречается больной туберкулезом в период химиотерапии, может улучшить организацию противотуберкулезной помощи больным.

3. Среди пациентов, которые досрочно прекращают лечение, значительную часть составляют впечатлительные и социально дезадаптированные группы населения: 68,2 % – неработающие, 56,2 % – злоупотребляющие алкогольными напитками, 35,1% – в прошлом находились в местах лишения свободы, 5,1 % – не имели постоянного места жительства. На склонность к лечению больных туберкулезом более всего влияют особенности психологического и социального статуса.

4. Система информационного обучения пациентов позволяет повысить уровень их осведомленности до 92% при контрольном тестировании против 55% по традиционной системе информирования. Доказано, что применение системы информационного влияния на впервые выявленных больных туберкулезом легких позволяет уменьшить количество лиц, нарушающих режим стационарного лечения в 2,5 раза, повысить эффективность стационарного лечения по

заживлению деструкций и негитивацией мазка мокроты методом простой бактериоскопии.

5. Риск мультирезистентного туберкулеза легких, характерный для пациентов 1-й клинической категории с прерванным лечением, составляет 43,3% из общего количества пациентов.

6. Основными средствами формирования склонности на протяжении стационарного лечения является психологическая поддержка больных, членов их семей и предоставление детальной информации относительно условий излечимости от данного заболевания.

Список литературы:

1. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулёзных стационарах / С. Е. Борисов Е. М. Белиловский, Ф. Кук, Ш. Шайкевич // Пробл. туб. – 2007. – № 6. – С. 17–25.
2. Богородская Е. М. Формирование у больных туберкулёзом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии / Е. М. Богородская, И. Д. Данилова, О. Б. Ломакина // Пробл. туб. – 2007. – № 3. – С. 46–64.
3. Сухова, Е. В. «Фтиза-школа» – система комплексного воздействия на больного туберкулёзом / Е. В. Сухова // Пробл. туб. – 2004. – № 12. – С. 35–40.
4. Cuneo, W. D. Enhancing patient compliance with tuberculosis therapy / W. D. Cuneo, D. E. Snider // Clin. Chest. Med. – 1998. – № 10. – P. 375–380.
5. Chiang, C-Y. Management of drug-resistant tuberculosis / C-Y Chiang, H. S. Schaaf // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14 (6). – P. 672-682.
6. Johansson, E. Staff and patient attitudes to tuberculosis and compliance with treatment: an explanatory study in a district in Vietnam / E. Johansson, V. K. Diwan, N. D. Huong // Tub. and Lung Diseases. — 1996. — Vol. 77, № 2. — P. 178–183.

СТАНДАРТ И АЛГОРИТМ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОУСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Бойко Н.Г.¹, Тюрина Е.Б.¹, Коломиец В.М.²

¹ УМСА г.Полтава, Украина,

²-Курский государственный медицинский университет, г.Курск, Россия

На фоне стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу как в Украине, так и в России, в результате реализации государственных программ предупреждения распространения туберкулеза, тем не менее не отмечается заметного повышения эффективности лечения. За последние 5 лет особое значение с точки зрения эффективности и себестоимости лечения приобрела проблема лекарственноустойчивого туберкулеза (ЛУ ТБ). Основное внимание уделяется ЛУ ТБ, который вызывается штаммами, обладающими устойчивостью приоритетно к двум основным используемым в комбинированной химиотерапии