

иммуномодулятор «Деринат» ускоряет сроки очищения раны от некротических масс и ее эпителизацию, тем самым сокращая сроки временной нетрудоспособности.

#### Литература

1. Баранова И. Д. Новые подходы к лечению хронического фурункулеза с помощью современных иммуномодуляторов. Автореф. дисс. ... к.м.н. 14.00.36 – аллергология и иммунология. – М. – 1999. – С.23 – 33.
2. Бутыльский А.Н., Розенберг В.Я., Кузник Б.И. Региональные стандарты иммунного статуса здоровых жителей Забайкалья / А.Н. Бутыльский, В.Я. Розенберг, Б.И. Кузник // Забайкальский медицинский вестник. – 2007. – №3. – С.24 – 28 [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2007-2/2.pdf> (01.03.2014)
3. Косарева В. В., Ратохина С. В., Бахтеева Г. Р. Особенности возникновения и течения фурункулов и карбункулов лица // БМИК. – 2012. – №11. – 942 с.
4. Малимон Т. В. Фурункулы лица у детей и подростков. Методы профилактики и лечения. Автореф. дисс. ... к.м.н. – Пермь. – 2006. – 154 с.
5. Матюнин О. Ю. Совершенствование метода хирургического лечения фурункулов лица на основе низкочастотного ультразвука. Автореф. дисс. ... к.м.н. – Пермь. – 2009. – 103 с.
6. Хлыбов В. С. Клинико – лабораторное обоснование применения антиоксиданта Мексидол в комплексном лечении фурункула лица. – Автореф. дисс. ... к.м.н. – Волгоград. – 2012. – 173 с.
7. Файзуллина Г. А. Молекулярно-генетическая характеристика клинических штаммов *Staphylococcus Aureus* у больных фурункулом челюстно-лицевой области. Автореф. дисс. ... к.м.н. – Уфа. – 2011. – 22 с.

**Сокова Е.А.<sup>1</sup>, Попова Л.Л.<sup>2</sup>, Константинова Е. А.<sup>3</sup>, Константинов Д.Ю.<sup>4</sup>, Стребкова Е.А.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Больничный ординатор, клиника инфекционных болезней СамГМУ; <sup>2</sup>Доктор медицинских наук, доцент СамГМУ;

<sup>3</sup>Кандидат медицинских наук, ассистент СамГМУ; <sup>4</sup>Кандидат медицинских наук, доцент СамГМУ

<sup>5</sup>Кандидат медицинских наук, доцент СамГМУ

#### КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

##### Аннотация

Одним из подходов повышения эффективности лечения больных хроническим гепатитом В ХГВ в условиях ограниченных финансовых возможностей, является более рациональное использование противовирусных лекарственных средств. В связи с этим, была поставлена цель: дать клинико-эпидемиологическую характеристику пациентам с ХГВ в Самарской области, включенным в реестр для получения лекарственных средств по государственному программ.

На базе клиники инфекционных болезней ГБОУ ВПО СамГМУ на первом этапе исследования изучены результаты комплексного обследования больных ХГВ, находящихся под диспансерным наблюдением и включенных в реестр региональной программы «Модернизация здравоохранения Самарской области» (n=336). На втором этапе, среди пациентов, мотивированных к лечению, были выделены больные (n=169), подлежащие проведению противовирусной терапии (ПВТ) согласно рекомендациям EASL (ДНК HBV свыше 2-х тыс МЕ в мл). Подробный анализ известных предикторов эффективности ПВТ: пол, возраст, наличие HBeAg, генотип HBV и исходная вирусная нагрузка, уровень АЛАТ, стадия фиброза, предшествующее лечение — позволили выделить 3 группы пациентов: 1 группа (10%): первичные HBeAg-негативные с генотипом А ДНК HBV и HBeAg-позитивные — все в возрасте до 60 лет и невысокими значениями вирусной нагрузки; 2 группа (34%): первичные HBeAg-негативных, с генотипом D HBV ДНК и невысокими значениями вирусной нагрузки; 3 группа (56%): HBeAg-негативные (первичные и с рецидивом заболевания), с генотипом D ДНК HBV и высокой вирусной нагрузкой. Дополнительные критерии позволили детализировать каждую выделенную группу, осуществляя индивидуальный подход к выбору препарата, а следовательно, рациональному использованию средств ПВТ.

**Ключевые слова.** Хронический гепатит В; генотип ДНК HBV; реестр региональной программы «Модернизация здравоохранения Самарской области»; противовирусная терапия (ПВТ).

**Sokova E.A.<sup>1</sup>, Popova L. L.<sup>2</sup>, Konstantinova E.A.<sup>3</sup>, Konstantinov D. Yu.<sup>4</sup>, Strebkova E.A.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Hospital intern, Samara State Medical University Clinic of Infectious Diseases; <sup>2</sup>MD, associate professor of Samara State Medical University; <sup>3</sup>PhD, assistant Samara State Medical University; <sup>4</sup>PhD, associate professor of Samara State Medical University; <sup>5</sup>PhD, associate professor of Samara State Medical University

#### CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN SAMARA REGION

##### Abstract

One of the approaches to increase the effectiveness of the treatment of patients with chronic hepatitis b in HBV in the face of limited financial means, is a more efficient use of antiviral medicines. Therefore, the goal was to provide clinical and epidemiological characteristics of patients with HBV in the Samara region, on the roster to get medicines to state programs.

The clinic of infectious diseases GBOU HPE SamGMU at the first stage of the study examined the results of complex examination of patients with HBV, under medical observation and entries in the register of the regional programme "modernization of the health of the Samara region (n = 336). In the second phase, among patients, motivated for treatment, patients were identified (n = 169) for the antiviral therapy (htp) according to EASL (HBV DNA more than 2-thousand IU/ml). A detailed analysis of the known predictors of effectiveness PW: gender, age, presence of HBeAg, HBV genotype and viral load, the original level of ALAT, the stage of fibrosis, previous treatment is allowed to allocate 3 patient groups: Group 1 (10%): primary NVeAg-negative with the genotype of HBV DNA and the NVeAg-positive — all under the age of 60 years and low viral load values; 2 Group (34%): primary NVeAg-negative, with genotype D of HBV DNA and low viral load values; 3 Group (56%): NVeAg-negative (primary and recurrent diseases), with genotype D of HBV DNA and high viral load. The additional criteria allowed detailing every selection, individual approach to the choice of drug, and hence the management of the funds.

**Keywords:** Chronic hepatitis b; genotype HBV DNA; Register of regional program "modernization of the health of the Samara region; antiviral therapy (htp).

**Актуальность.** Вирусные гепатиты являются серьезной медико-социальной и экономической проблемой здравоохранения во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 350-400 млн. человек, хронически инфицированных вирусом гепатита В, а признаки текущей или перенесенной инфекции имеются примерно у 2 млрд. человек [1]. С вирусным гепатитом В связаны такие серьезные и опасные для жизни осложнения, как цирроз печени и первичный рак печени, терапия которых является длительным и дорогостоящим [3]. Вместе с тем, своевременное лечение больных хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) приводит к предотвращению развития осложнений и благодаря внедрению в клиническую практику новых противовирусных препаратов эффективность лечебных мероприятий может быть существенно выше [2]. В России, где средний доход у большинства жителей значительно ниже, чем в странах Европы и Америки, вопрос о

доступности современной противовирусной терапии (ПВТ) стоит очень остро. В связи с этим, тщательный индивидуальный подбор противовирусной терапии (ПВТ) в условиях ограниченных финансовых возможностей является актуальной задачей.

**Цель исследования.** Дать клинико-эпидемиологическую характеристику пациентам с ХГВ в Самарской области, включенным в реестр для получения лекарственных средств по государственным программам.

**Материалы и методы.** На базе клиники инфекционных болезней ГБОУ ВПО СамГМУ был проведен анализ результатов комплексного обследования больных ХГВ, находящихся под диспансерным наблюдением в Областном гепатологическом центре с целью формирования реестра региональной программы «Модернизация здравоохранения Самарской области». Диагноз ХГВ ставился в соответствии с рекомендациями, принятыми Всемирным конгрессом гастроэнтерологов (WCOG, Лос-Анжелес, 1994), Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL, 2011).

Анализировались клинико-эпидемиологические, лабораторные, инструментальные данные. Исследование биохимических параметров функции печени в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi – 902» фирмы «Roch-Diagnostics». Специфическое обследование включало в себя метод ИФА с определением HBsAg (качественно и количественно), HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HBе, anti-HBс в сыворотке крови на анализаторе Architect 2000. Количественное определение HBsAg производилось на базе отечественной («Аквапаст») и франко-израильской тест-систем («Иммунокомб» фирмы «Organics»), а также ПЦР с количественным определением ДНК HBV. Определение генотипа вируса гепатита В выполнялось в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на сканере Toshiba 370A Power vision 6000 с использованием двух мультисекторных датчиков (конвексного 3,0-6,0 МГц и линейного 6,0-11,0 МГц). Отдельным пациентам выполнялась пункционная биопсия печени и/или эластография.

**Дизайн.** В исследование вошли пациенты обоего пола, состоящие на диспансерном учете и мотивированные на противовирусную терапию. Критерии исключения: вирусный микст-гепатит (ко-инфекция с HCV, ВИЧ), наличие аутоиммунного, токсического или иного гепатита; цирроз печени.

**Результаты исследования.** Среди больных ХГВ (n=336) мужчины составили 34,8 %, женщины – 65, 2 %. Средний возраст пациентов равнялся 34,2 ± 12,8 (от 18 до 78 лет). Лица молодого (до 35 лет – 36 %) и зрелого (до 50 лет – 46 %) составили 82 %. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных ХГВ по полу и возрасту (абс, %)

Пол	Распределение больных по возрастным группам			
	18-34 лет	35-50 лет	51-78 лет	всего
Мужской	41/12	60/18	16/5	117/35
Женский	81/24	93/28	45/13	219/65
Всего	122/36	153/46	61/18	336/100

Примечание: в числителе - абсолютное значение, в знаменателе – доля (%)

Профессиональная деятельность обследованных женщин и мужчин была связана как с умственным трудом: студенты, служащие, частные предприниматели (46%), так и с физическим трудом – рабочие специальности (32%). Остальные пациенты (22%) характер работы не указали, либо находились на пенсии по возрасту.

Факторы профессиональной вредности, которые могли бы влиять на результаты исследования, у наблюдаемых пациентов не были установлены.

Указание в анамнезе на перенесенный острый вирусный гепатит В имели 40 (12 %) из 336 пациентов. У остальных ХГВ был выявлен при появлении признаков заболевания после латентного периода 208 (62%), либо при случайном профилактическом обследовании (26 %).

Оценить путь инфицирования с большей или меньшей степенью достоверности, представилось возможным у половины пациентов – 188 (56 %). В анамнезе отмечались гемотрансфузии, медицинские манипуляции, внутривенное ведение наркотиков, донорство, профессиональный контакт с кровью (таблица 2). Анализ факторов риска показал, что основную угрозу инфицирования представляли парентеральные медицинские и немедицинские манипуляции, которые стали причиной заражения 116 человек (62 %). Выявлено преобладание гемотрансфузий и оперативных вмешательств у женщин по сравнению с мужчинами. Наркомания и донорство чаще встречались у мужчин (76 %, p=0,001). При этом, у молодых пациентов чаще в анамнезе встречались парентеральные манипуляции, донорство и наркомания, а в старшей возрастной группе оперативные вмешательства и гемотрансфузии.

Таблица 2. Основные факторы риска инфицирования HBV у больных хроническим вирусным гепатитом В

Факторы риска инфицирования HBV	Больные ХГВ (n = 188)	
	абс.	%
Гемотрансфузии	11	6
Медицинские парентеральные манипуляции	54	29
Инъекционная наркомания	32	17
Донорство	6	3
Профессиональный контакт с кровью	15	8
Контакт в семье, половой контакт	8	4
Немедицинские парентеральные манипуляции	62	33

В этой же группе пациентов (56 % общей выборки, n=188) мы проанализировали возможные сроки инфицирования. Были получены следующие данные: предполагаемый срок инфицирования у 23-х (12%), больных был менее 3 лет, у 37%, – от 3 до 10 лет, и более чем в половине случаев (96 человек; 51%). – 10 лет и более.

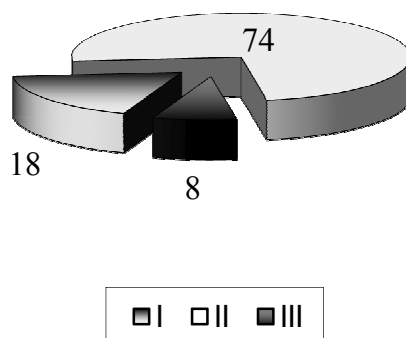
Известно, что хронический вирусный гепатит В характеризуется латентным или малосимптомным течением в течении многих лет. На момент первичного контакта с пациентом при его обращении или активном выявлении (в семейных очагах, при беременности, при профосмотрах, у доноров, и т.д.) в 94 % случаев были выявлены клинические, лабораторные или инструментальные признаки поражения гепато-билиарной системы. Лишь у 7 больных ХГВ при обследовании не было обнаружено отклонений в состоянии здоровья. Как правило, это были пациенты молодого возраста, выявленные при профилактическом осмотре или обследовании по контакту, с низким уровнем репликации вируса в сыворотке крови, неотягощенные сопутствующими заболеваниями.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных ХГВ, число наблюдений  $n = 336$  (абс. и %)

Клинические признаки	Степень выраженности признака			всего
	слабо	умеренно	значительно	
	абс (%)	абс (%)	абс (%)	
астеновегетативный синдром	149 (38)	167 (44)	39 (11)	355 (93)
диспепсический синдром	183 (49)	54 (16)	7 (2)	244 (67)
сниженный аппетит	32 (9)	14 (4)	3 (1)	49 (14)
горечь и сухость во рту	122 (35)	23 (6)	– (–)	145 (41)
тошнота	31 (8)	6 (1)	– (–)	37 (10)
метеоризм	107 (28)	52 (13)	18 (5)	177 (46)
синдром правого подреберья	160 (42)	103 (27)	46 (12)	309 (81)
синдром желтухи	24 (6)	– (–)	– (–)	36 (8)
увеличение печени от края ребра	до 1 см	1–3 см	> 3 см	289 (76)
	81 (22)	186 (48)	22 (6)	
увеличение селезенки	До 1 см	1–3 см	– (–)	79 (21)
	61 (16)	18 (5)	– (–)	
кожные «билиарные знаки» (пальмарная эритема, телеангиоэктазы)	193 (51)	49 (13)	– (–)	242 (64)

Результаты клинического обследования представлены в таблице 3. Самым частым (а иногда и единственным) проявлением заболевания, являлся астеновегетативный синдром, который встречался у 93 % пациентов. Периодически возникающую тяжесть или ощущение дискомфорта в правом подреберье отмечали 82 % пациентов. Увеличение печени (76 %) как правило, сопровождалось уплотнением её консистенции и умеренной болезненностью при пальпации. Эти три ведущих синдрома у большинства пациентов (87 %) регистрировались одновременно. Увеличение селезенки, чаще всего незначительное (пальпировался край нижнего полюса, реже до 2-3 см ниже края реберной дуги), было зарегистрировано у 21,1% пациентов. У небольшого числа пациентов (7,7%) был выявлен синдром желтухи, чаще в виде субиктеричности склер.

Наличие сопутствующей патологии было выявлено у 276 (82 %) больных ХГВ. Преимущественно регистрировались заболевания органов пищеварения, изолированно или в сочетании с патологией других органов и систем (рисунок 1). Структура сопутствующей патологии в группе пациентов при ее наличии ( $n=276$ ), представлена в таблице 4.



- I – лица, не имеющие сопутствующих заболеваний.  
 II – лица с заболеваниями гастроэнтерологического профиля.  
 III – лица с сопутствующими заболеваниями других органов и систем.

Рис. 1 Наличие сопутствующих заболеваний у больных ХГВ (%).

Как видно из таблицы 4, самую большую группу сопутствующей патологии составили заболевания желудочно-кишечного тракта (до 76 %), у 58 % больных имелись сопутствующие заболевания 2-х и более систем.

Таблица 4. Частота сопутствующих заболеваний у больных ХГВ ( $n = 276$ ); абс. и %

Сопутствующие заболевания	Количество больных	
	абс.	(%)
Хронический панкреатит	204	74
Хронический холецистит	209	76
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	16	6
Хронический гастродуоденит	63	23
Хронический пиелонефрит	28	10
Хронический тонзиллит	80	29
Сахарный диабет	6	2
Гипертоническая болезнь	41	15
иные	8	3

Клинические проявления часто не соответствовали тяжести поражения печени, в связи с чем, для комплексной оценки состояния гепато-билиарной системы мы использовали расширенные лабораторно-инструментальные методы диагностики. У большинства наших пациентов при биохимическом исследовании сыворотки крови изменения функциональных проб печени (билирубин, холестерин, печеночные ферменты) отсутствовали или были минимальными. В 4 % случаев имелось нарушение пигментного обмена с умеренным повышением билирубина до 38,2 мкмоль/л, преимущественно за счет свободной фракции. Уровень активности сывороточных аминотрансфераз (АЛАТ, АсАТ) и транспептидазы (ГГТП) не превышал границ нормы у 87 % больных, у остальных пациентов превышение составило от 1,5 до 2,5 норм. Содержание холестерина было повышенным в 3-х % случаев (максимально до 7,2 г/л).

Таблица 5. Сравнительная характеристика биохимических показателей у больных ХГВ (n=336); (M±m)

Биохимические показатели	Группа контроля	Больные ХГВ (n=336)	p
	M±m	M±m	
билирубин моль/л	9,7±0,7	14,1±0,9	0,04
АлАТ ед/л	17,6±0,6 14,0 (9,0; 19,5)	34,2±9,3 39,0 (11,0; 65,0)	<0,05
ГГТП ед/л	15,52±0,82 16,0 (9,5; 21,5)	35,7±11,6 38,5 (18,5; 51,8)	<0,05
ХС г/л	4,1±0,2	4,7±0,8	0,234

Примечание: для АлАТ и ГГТП -ЛП приведены также медиана и квартили, поскольку в группе больных есть значительные выбросы. p – достоверность различий исследуемых групп по сравнению с показателями здоровых лиц.

В нашем наблюдении заболевание печени было диагностировано на стадии хронического гепатита у всех больных (100 %). Пункционная биопсия печени была проведена у 72 (21 %) больных основной группы. По её результатам оценивали степень активности воспалительного процесса, определяемой по ИГА и стадию фиброза. По степени активности воспалительного процесса больные распределились следующим образом: минимальная (1-3балла) – 38 %, слабовыраженная (4-7баллов) – 44 %, умеренная (8-12 баллов) – 13 % и выраженная (13-18 баллов) – 5 %.

Стадия фиброза печени определялась по комплексу клинических и инструментальных данных, включающих морфометрические и доплерографические показатели состояния печени и портального кровотока (УЗИ в динамике 100 %, пункционная биопсия – 21 %, эластография 17 %). С учетом полученных данных, среди больных ХГВ были выделены следующие группы: больные с отсутствием или слабовыраженным фиброзом (F0-F1) составили 53,3 %; с умеренным фиброзом (F2) – 35,2 %; с выраженным фиброзом (F3) – 11,5 %.

По данным специфического серологического обследования (ИФА) больные ХГВ были в 95 % случаев HBeAg – негативными. В результате исследования ПЦР сыворотки крови ДНК HBV выявлена у 252 больных (75 % случаев), остальные пациенты по ДНК HBV – негативные.

При формировании группы больных ХГВ для получения лекарственных средств по инновационной региональной программе Самарской области, учитывались рекомендации EASL (ДНК HBV свыше 2-х тыс МЕ в мл) и мотивированность пациентов к лечению (n = 169). Были проанализированы известные предикторы эффективности ПВТ, учитываемые при выборе конкретного препарата (нуклеозидный/нуклеотидный аналог (НА), рекомбинантный интерферон-α) — пол, возраст пациента, уровень АлАТ, исходная вирусная нагрузка, наличие HBeAg, генотип HBV, предшествующее лечение.

Среди пациентов с вирусной нагрузкой ДНК HBV более 2 тыс МЕ в мл генотип А зарегистрирован у 11 (6 %) больных; генотип D – встречался у 157 (93 %) пациентов; у одного больного выявлено сочетание А и D генотипов; в остальных случаях вирус не типировался. По гендерным признакам пациенты были преимущественно женского пола (108 чел. – 63 %), в возрасте от 21 до 76 лет (47±8,2), с длительностью заболевания от 2 до 24 лет.

Больные ХГВ с генотипом А (n = 11) были в основном HBeAg-негативными (8 из 11), преимущественно женского пола (9 из 11) в возрасте до 60 лет, ранее не леченые. Все 6 HBeAg-позитивных пациента были женщины в возрасте до 60 лет, генотип А и D встречался поровну (по 3 случая), ранее не леченые. Основную группу составили HBeAg-негативные больные ХГВ с генотипом D, обоего пола (n = 155). Среди них первичных – 136 (87%).

В анамнезе пациентов, леченых ранее (11%), один курс этиотропной терапии был у 15 больных, в остальных случаях имелось указание на 2 или 3 курса ПВТ. Для лечения применялись следующие препараты: ламивудин – 9; энтекавир – 2; себиво – 1; ИФ-α – 4 (в случаях).

Таким образом, суммируя полученные сведения, можно выделить группу пациентов (75 из 169) с относительно хорошим прогнозом лечения (первичные больные в возрасте до 60 лет, женского пола, с вирусной нагрузкой менее 10<sup>6</sup> в сыворотке крови), среди них 3% — HBeAg-позитивных и 6% с генотипом А ДНК HBV.

**Выводы.** Среди пациентов с HBV-инфекцией, наблюдаемых в Самарском областном гепатологическом центре лишь 44 % имеют благоприятные предикторы эффективности ПВТ. У остальной части больных необходим индивидуальный подход к выбору препарата и длительности курса ПВТ, отдавая приоритет препаратам с высокой резистентностью к мутациям вируса и адекватному подбору терапии сопровождения патогенетической направленности.

#### Литература

1. Bourliere M., Kahloun A., Gascou-Tessonier G. (2009) Analogs and fibrosis regression in hepatitis B. Gastroenterol. Clin. Biol., 33(10–11): 923–929.
2. Kumar M., Sarin S.K., Hissar S. et al. (2008) Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. Gastroenterology, 134(5): 1376–1384.
3. Yu M.W., Yeh S.H., Chen P.J. et al. (2005) Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. J.Natl. Cancer Inst., 97(4): 265–272.

**Кочеткова Е.Ф.<sup>1</sup>, Опарина О.Н.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Доцент, кандидат биологических наук, <sup>2</sup>доцент, доктор биологических наук; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пензенский государственный университет»

#### РОЛЬ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ В СОХРАНЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

*Аннотация*

*В статье показано, что одной из наиболее важных проблем современного общества является здоровье населения. В связи с этим возрастает значимость физической культуры в сохранении репродуктивного здоровья.*

**Ключевые слова:** оздоровительная физическая культура, репродуктивное здоровье.

**Kochetkova E.F.<sup>1</sup>, Oparina O.N.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Associate Professor, Cand. Sc. (Biol.); <sup>2</sup>Associate Professor, Dr. Sc. (Biol.) Federal State Government-financed Establishment “Penza State University”

#### THE ROLE OF PHYSICAL TRAINING AND EXERCISE IN KEEPING UP REPRODUCTIVE HEALTH

*Abstract*

*According to the study the public health is one of the pressing challenges faced by the modern society. In this respect, physical training and exercise become increasingly important as a means of keeping up reproductive health.*

**Keywords:** recreational exercise, reproductive health