

ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н. А. Кароли, А. П. Ребров

Кафедра госпитальной терапии ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского

Целью работы явилось определение жесткости артерий у больных системной склеродермией с наличием и отсутствием легочной гипертензии.

В открытое исследование были включены 34 больных системной склеродермией в возрасте старше 40 лет. Критериями исключения являлись наличие клинических признаков ишемической болезни сердца, атеросклероз периферических сосудов, другие тяжелые хронические заболевания в стадии обострения. Контрольную группу составили 28 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми больными.

Полученные данные свидетельствуют о развитии нарушений механических свойств артериального русла у больных системной склеродермией. Выявленные изменения более выражены у пациентов с легочной гипертензией.

Ключевые слова: системная склеродермия, жесткость сосудов, легочная гипертензия

ARTERIAL RIGIDITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA WITH OR WITHOUT PULMONARY HYPERTENSION

N. A. Karoli, A. P. Rebrova

V.I.Razumovsky Saratov State Medical University

Arterial rigidity was measured in 34 in patients aged above 40 yr with systemic scleroderma with or without pulmonary hypertension. Exclusion criteria were signs of coronary heart disease, atherosclerosis of peripheral vessels and other severe chronic diseases in the phase of exacerbation. Control group included 28 healthy age and sex-matched volunteers. It was shown that systemic scleroderma was associated with abnormal mechanical properties of arterial vasculature especially well apparent in case of pulmonary hypertension

Key words: systemic scleroderma, vascular rigidity, pulmonary hypertension

Системная склеродермия (ССД) — хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся генерализованным поражением сосудов, прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов [1]. Поражение микрососудов и нарушения микроциркуляции играют важнейшую роль в патогенезе, морфогенезе и клинике ССД, в значительной мере определяя тяжесть состояния больных и прогноз заболевания. В последние годы было показано, что нарушения на уровне микрососудистого русла, включающие эндотелиальную дисфункцию, при ССД происходят уже на ранних стадиях заболевания [2, 3]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе макроваскулярных поражений при ССД, связаны с воспалительными фиброзными изменениями, характерными для этого заболевания.

У трети больных диффузной склеродермией выявляется легочная гипертензия, как изолированная, так и связанная с поражением легких [4, 5]. У пациентов с CREST-синдромом (кальциноз, синдром Рейно, поражение пищевода, склеродактилия, телеангиэктазии) легочная гипертензия выявляется чаще (около 60%) [4, 5]. Развитие выраженной легочной гипертензии является причиной смерти ряда пациентов с ССД и во многом определяет прогноз для жизни этих больных [5, 6]. Патогенез легочной гипертензии при ССД до сих пор окончательно не изучен. Имеются работы, свидетельствующие о важной роли дисфункции эндотелия в патогенезе легочной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани.

Повышение ригидности (жесткости) артерий является маркером возрастных процессов и следствием таких заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз и хроническая почечная недостаточность. В настоящее время также доказано, что ригидность центральных артерий является одним из надежных критериев стратификации риска кардиоваскулярных осложнений и имеет самосто-

тельную прогностическую ценность для общей и сердечно-сосудистой смертности [7—10]. Избыточная ригидность, с одной стороны, отражает далеко зашедшие изменения геометрии и функции артерий, а с другой — существенно влияет на гемодинамику. Основными показателями для оценки эластических свойств артерий и аорты являются скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации (ИА).

Аорта, легочный ствол и прилегающие к ним артерии являются основными сосудами эластического типа. В связи с этим актуальным представляется изучение жесткости сосудов в патогенезе легочной гипертензии при ССД.

Целью работы явилось определение жесткости артерий у больных системной склеродермией с наличием и отсутствием легочной гипертензии.

Материал и методы

В открытое исследование были включены 34 больных системной склеродермией (31 женщина и 3 мужчин). Критериями исключения являлись наличие клинических признаков ишемической болезни сердца, атеросклероза периферических сосудов, других тяжелых хронических заболеваний в стадии обострения. Учитывая наши предыдущие данные о значимом влиянии возраста на показатели жесткости сосудов, в исследование включали только пациентов старше 40 лет [11]. Средний возраст обследованных составил $53,03 \pm 7,41$ года. У основной части (69,7%) больных была I степень активности процесса, у остальных 30,3% пациентов — II степень активности. Длительность заболевания у большинства больных составила от 6 мес до 39 лет, средняя длительность — $9,66 \pm 9,81$ года. В исследование включали только тех пациентов, которые подписали информированное согласие.

Контрольную группу составили 28 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с больными ССД (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных ($M \pm m$)

Показатель	Больные ССД (n = 34)	Контрольная группа (n = 28)
Возраст, годы	53,03 ± 7,41	49,82 ± 8,33
Женский пол, %	90,9	78,6
Индекс массы тела, кг/м ²	27,55 ± 5,93	27,36 ± 4,52
Площадь поверхности тела, м ²	1,80 ± 0,23	1,90 ± 0,22
Длительность заболевания, годы	9,66 ± 9,81	
Активность, %:		
I	74,0	
II	26,0	
САД, мм рт. ст.	125,8 ± 16,04	122,10 ± 13,34
ДАД, мм рт. ст.	75,12 ± 11,14	71,89 ± 10,22
ЧСС в 1 мин	73,55 ± 12,16	68,61 ± 9,01
Среднее АД, мм рт. ст.	92,06 ± 12,14	88,64 ± 10,39
Пульсовое АД, мм рт. ст.	50,73 ± 8,98	51,75 ± 12,48

Примечание. Достоверных различий в группах между показателями не выявлено.

Ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате ArogeeCX (США) с использованием датчика с частотой 2,75 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплер-эхокардиограммы в импульсном режиме. Транстрикуспидальный поток регистрировали из апикального доступа в четырехкамерном сечении сердца при положении стробируемого объема в полости правого желудочка между створками трикуспидального клапана при их открытии. Поток регистрировали во время вдоха при спокойном дыхании. Трикуспидальный поток был двухпиковым. Для оценки диастолической функции правого желудочка определяли максимальную скорость (Е) раннего наполнения правого желудочка, максимальную скорость позднего наполнения (А), их отношение (Е/А). Толщину передней стенки правого желудочка определяли из парастернального доступа. Также определяли размер правого желудочка и конечный диастолический размер правого и левого предсердий. Систолическое давление в легочной артерии рассчитывали по систолическому градиенту давления между правым желудочком и правым предсердием с учетом давления в правом предсердии. Легочную гипертензию диагностировали при значении этого показателя 35 мм рт. ст. и более.

Артериальную жесткость определяли с использованием артериографа Tensioclinic (TensioMed, Венгрия). Анализ пульсовой волны выполняли с помощью оригинальной компьютерной программы TensioMed. Определяли артериальное давление (АД) — систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), среднее АД, пульсовое АД, а также число сердечных сокращений (ЧСС), брахиальный и аортальный ИА, СРПВ в аорте, центральное САД в аорте (SBP_{ao}), площадь систолического и диастолического компонента пульсовой волны.

Разницу между САД, определенным в аорте и плечевой артерии (ΔСАД), находили простым вычислением по формуле:

$\Delta\text{САД} = \text{САД в аорте (SBP}_{\text{ao}}) - \text{САД в плечевой артерии}$.

Вычисляли индекс соответствия (ИС) центрального САД в аорте периферическому по формуле: $\text{ИС} = (\text{SBP}_{\text{ao}} / \text{САД в плечевой артерии}) \cdot 100$.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Таблица 2. Показатели жесткости сосудистой стенки у обследованных ($M \pm m$)

Показатель	Больные ССД (n = 34)	Контрольная группа (n = 28)
ИА _{брах} , %	-3,41 (-37,18; 19,84)	-24,76** (-42,46; -9,57)
ИА _{аорт} , %	31,12 (16,8; 40,98)	19,41** (13,17; 28,30)
СРПВ, м/с	10,31 ± 2,84	8,44 ± 1,61**
SBP _{ao} , мм рт. ст.	124,8 ± 19,84	114,6 ± 13,02*
ИС ИА, %	1,27 (-0,35; 2,42)	-1,49*** (-2,05; -0,29)
ΔИА, %	34,53 ± 16,66	44,17 ± 14,20*
Индекс СРПВ/ИА-брах ¹ усл. ед.	0,44 (-0,20; 0,70)	-0,54*** (-0,75; -0,20)
ΔСАД, мм рт.ст	-1,03 ± 7,44	-7,53 ± 7,25**
ИС САД, усл. ед.	98,96 ± 5,94	93,96 ± 5,33**

Примечание. Здесь и в табл. 3 достоверность различий показателей у больных ССД и здоровых обследованных контрольной группы: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Для сравнения двух независимых групп использовали параметрический (Стьюдента) и непараметрический (Манна—Уитни) методы. Анализ связи двух признаков проводили по методу Спирмена. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, приведено в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$ — первый квартиль, $Q3$ — третий квартиль. При $p < 0,05$ результаты считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Анализ пульсовой волны показал, что ригидность артерий у больных ССД была достоверно больше, чем у здоровых лиц (табл. 2). При сравнении групп по показателям жесткости отмечено повышение ИА как в аорте, так и на периферии у больных ССД (см. табл. 2). ИА — важная характеристика ригидности артерий, представляющая собой соотношение прямой и отраженной пульсовых волн, проходящих по сосудистой стенке. Считают, что ИА отражает информацию о функциональной активности сосудистого эндотелия. В наших ранних работах показаны развитие эндотелиальной дисфункции и структурные изменения в виде увеличения толщины и уменьшения диаметра плечевой артерии у пациентов с ССД [3]. Увеличение брахиального ИА более -10% выявлено у 60,5% больных ССД и лишь у 28,6% здоровых лиц ($p < 0,05$), а увеличение брахиального ИА более 10% выявлено у 44,7% больных ССД и не выявлено ни у одного обследованного контрольной группы ($p < 0,001$). При этом у пациентов без легочной гипертензии отмечается лишь тенденция к повышению брахиального и аортального ИА, в то время как у больных с легочной гипертензией выявлено достоверное повышение этих показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 3).

В настоящее время для оценки жесткости артерий наиболее часто используют СРПВ. По результатам анализа СРПВ в клинической практике можно оценить сосудистый тонус, составить представление о состоянии регионального кровотока, дифференцировать органический и функциональный характер сосудистых изменений. Нами установлено достоверное повышение СРПВ у пациентов с ССД ($p < 0,01$) по сравнению с показателями в контрольной группе, что наряду с установленным повышением ИА свидетельствует о выраженном повы-

Таблица 3. Показатели жесткости сосудистой стенки у обследованных ($M \pm m$)

Показатель	Больные ССД		Контрольная группа ($n = 28$)
	без легочной гипертензии ($n = 17$)	с легочной гипертензией ($n = 17$)	
ИА _{брах} , %	-13,11 (-35,53; 19,49)	5,72 (-34,80; 20,89)***	-24,76 (-42,46; -9,57)
ИА _{аорт} , %	27,01 (17,5; 40,83)	34,99 (17,81; 41,42)***	19,41 (13,17; 28,30)
СРПВ, м/с	9,52 ± 1,55*	11,06 ± 3,55**	8,44 ± 1,61
SBP _{ао}	118,60 ± 17,38	130,71 ± 20,69**	114,6 ± 13,02
Индекс ИА _{аорт} /ИА _{брах}	1,09 (-0,35; 2,69)**	1,45 (-0,33; 2,36)***	-1,49 (-2,05; -0,29)
Индекс СРПВ/ИА _{брах}	0,21 (-0,20; 0,69)***	0,64 (-0,20; 0,65)***	-0,54 (-0,75; -0,20)
Индекс ИА _{аорт} -ИА _{брах}	40,12 ± 16,05	29,27 ± 15,46**	44,17 ± 14,20
САД, мм рт. ст.	121,9 ± 14,19	129,53 ± 24,57	122,10 ± 13,34
ДАД, мм рт. ст.	72,69 ± 9,51	77,41 ± 13,84	71,89 ± 10,22
ЧСС в минуту	76,88 ± 14,6*	70,41 ± 8,86	68,61 ± 9,01
Среднее АД, мм рт. ст.	89,12 ± 10,39	94,82 ± 16,73	88,64 ± 10,39
Пульсовое АД, мм рт. ст.	49,25 ± 8,81	52,12 ± 9,19	51,75 ± 12,48
ΔСАД, мм рт.ст	-3,38 ± 7,27	1,18 ± 7,11***	-7,53 ± 7,25
ИС САД, усл. ед.	97,07 ± 5,96	100,70 ± 5,50***	93,96 ± 5,33

шении ригидности сосудов у больных ССД. СРПВ зависит как от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу, так и от растяжимости сосудов. Чем растяжимее сосуд, тем медленнее распространяется и быстрее ослабевает пульсовая волна. И наоборот, чем ригиднее и толще сосуд и меньше его радиус, тем выше СРПВ. Повышение СРПВ более 10,7 м/с выявлено у 50% больных ССД и лишь у 25% здоровых лиц, а увеличение СРПВ более 12 м/с выявлено у 13% больных ССД и не выявлено ни у одного обследованного контрольной группы. Нами установлено значимое повышение СРПВ у пациентов как с наличием, так и с отсутствием легочной гипертензии (см. табл. 3).

Необходимо отметить выявленные взаимосвязи между СРПВ и брахиальным ИА ($r = 0,5, p < 0,01$), аортальным ИА ($r = 0,5, p < 0,01$). У здоровых лиц указанные взаимосвязи отсутствуют.

Для получения более полной информации об изменении периферических и центральных отделов сосудистого русла нами предложены дополнительные индексы. Вычисляли ИС аортального ИА брахиальному ИА по формуле: ИС ИА, % = ИА_{аорт}/ИА_{брах}. Разницу между ИА, определенным в аорте и в плечевой артерии (ΔИА), находили простым вычислением по формуле: ΔИА = ИА_{аорт} - ИА_{брах}. Также вычисляли индекс соотношения СРПВ и ИА_{брах} (см. табл. 2). Установлены достоверные изменения индексов сосудистой реактивности, свиде-

тельствующие о более выраженном изменении периферических сосудов у больных ССД. При этом выявленные изменения более выражены у больных с легочной гипертензией (см. табл. 3).

В настоящее время известно, что САД на уровне плечевой артерии выше, чем в аорте, в то время как различия ДАД или среднего АД минимальны [8, 9, 12]. Естественный градиент жесткости имеет важное физиологическое значение, а его нарушение — существенные патофизиологические последствия. САД в аорте является давлением, непосредственно определяющим постнагрузку на левый желудочек и оказывающим выраженное влияние на функционирование миокарда и сосудистой системы в целом [9]. Повышение САД в восходящей аорте увеличивает метаболические потребности левого желудочка и способствует формированию его гипертрофии, ухудшает диастолическое расслабление и в конечном счете снижает насосную функцию сердца. Центральное АД складывается из давления ударной волны (САД) и давления отраженной волны. Нами выявлено значимое повышение центрального САД (SBP_{ао}) у больных ССД по сравнению с показателями в контроле ($p < 0,05$). У больных с легочной гипертензией центральное САД в аорте достоверно превышает показатель в контрольной группе (130,71 ± 20,69 и 114,6 ± 13,02 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,01$), в то время как у пациентов без легочной гипертензии отмечается лишь тенденция к его повышению (118,60 ± 17,38 и 114,6 ± 13,02 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,01$).

У молодых людей центральные артерии значительно более эластичны, чем периферические. В связи с этим различия между центральным и периферическим САД у молодых людей могут достигать 20 мм рт. ст. и более. У лиц старше 60 лет градиент жесткости центральных и периферических артерий уменьшается за счет снижения эластичности центральных артерий. Периферические артерии в меньшей степени подвержены возрастным изменениям ввиду меньшего содержания в их стенке эластических волокон. В связи с этим у лиц старше 60 лет уровни центрального и периферического САД существенно не различаются. В наше исследование были включены лица, у которых средний возраст составлял 53,03 ± 7,41 года (больные ССД) и 49,82 ± 8,33 года (контрольная группа). У здоровых обследованных контрольной группы разница между центральным и периферическим САД (ΔСАД) составляет 7,53 ± 7,25 мм рт. ст., а

Таблица 4. Достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями жесткости сосудов и параметрами эхокардиографии ($p < 0,05$)

Показатель	ИА _{брах} , %	ИА _{аорт} , %	СРПВ, м/с
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	0,43	0,43	—
Конечный диастолический размер правого желудочка, см	0,35	0,35	—
Толщина передней стенки правого желудочка, см	0,44	0,44	0,39
Фракция выброса левого желудочка, %	-0,4	-0,4	—

у больных ССД — $1,44 \pm 7,59$ мм рт. ст., что свидетельствует о диспропорции соотношений центрального и периферического САД вплоть до полного нивелирования физиологических различий между ними. У 57,7% больных ССД периферическое САД превышало центральное (САД < 0), при этом все эти пациенты имели легочную гипертензию ($p < 0,001$ по сравнению с больными без легочной гипертензии). Необходимо отметить, что больные ССД и обследованные контрольной группы были сопоставимы по САД, диастолическому, пульсовому и среднему АД, ЧСС (см. табл. 1). Установлены взаимосвязи между SBP₉₀ и брахиальным ИА ($r = 0,6, p < 0,01$), аортальным ИА ($r = 0,6, p < 0,01$), СРПВ ($r = 0,48, p < 0,05$). У здоровых лиц такие взаимосвязи отсутствуют.

Установлены взаимосвязи между длительностью ССД и брахиальным ИА ($r = 0,41, p < 0,01$), аортальным ИА ($r = 0,37, p < 0,01$), СРПВ ($r = 0,43, p < 0,01$). Обращает на себя внимание отсутствие взаимосвязи между возрастом и показателями жесткости сосудов, что, возможно, связано с включением пациентов определенного возраста. Так-

же нами установлены взаимосвязи между показателями жесткости сосудов и данными эхокардиографии (табл. 4).

Таким образом, наши данные свидетельствуют о развитии нарушений механических свойств артериального русла у больных ССД. Выявленные изменения более выражены у пациентов с легочной гипертензией. Избыточная ригидность артерий и ускоренное отражение пульсовой волны (увеличение СРПВ и ИА) оказывают существенное влияние на повышение центрального САД. Повышение ригидности артерий при ССД отмечали и другие авторы [13, 14]. В литературе имеются указания на возможное изменение эластических свойств легочных сосудов при легочной гипертензии [15, 16]. При этом повышение жесткости легочной артерии определяют как при наличии легочной гипертензии в покое, так и на этапах ее формирования (например, легочная гипертензия при физической нагрузке). Эти данные свидетельствуют о том, что изменение жесткости легочной артерии является достаточно ранним патогенетическим механизмом формирования легочной гипертензии.

Сведения об авторах:

Кароли Нина Анатольевна — д-р мед. наук, доц.

Ребров Андрей Петрович — д-р мед. наук, проф., зав. каф.; e-mail: rebrov@sgu.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Timar O., Soltész P., Szamosi S. et al. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2008; 35 (7): 1329—1333.
2. Алекперов Р. Т., Вышлова М. А., Балабанова Р. М. и др. Нарушения реологических свойств крови при системной склеродермии. *Тер. арх.* 2002; 5: 43—47.
3. Кароли Н. А., Орлова Е. Е., Ребров А. П. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией. *Клин. мед.* 2006; 7: 28—32.
4. Насонова В. А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1989. 175—197.
5. MacGregor A. J., Canavan R., Knight C. et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factor for progression and consequences for survival. *Rheumatology* 2001; 40: 453—459.
6. Lee P., Langevitz P., Alderdice C. et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Quant. J. Med.* 1982; 82: 139—148.
7. Arnett D. K., Evans G. W., Riley W. A. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140: 669—682.
8. Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце* 2006; 5 (2): 65—69.
9. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588—2605.
10. Nürnberger J., Keflioglu-Scheibera A., Opazo Saezb A. M. et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2407—2414.
11. Ребров А. П., Никитина Н. М., Кароли Н. А. и др. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. арх.* 2009; 3: 54—58.
12. Гельцер Б. И., Бродская Т. А., Невзорова В. А., Моткина Е. В. Оценка центрального артериального давления у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2008; 3: 15—19.
13. Cypiene A., laucevicius F., Vemalis D et al. The impact of systemic sclerosis on arterial wall stiffness parameters and endothelial function. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27 (12): 1517—1522.
14. Moysakakis I., Gialafos E., Vassiliou V. et al. Aortic stiffness in systemic sclerosis is increased independently of the extent of skin involvement. *Rheumatology* 2004; 44 (2): 251—254.
15. Sanz J., Karissa M., Dellegrottaglie S. et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *J. Am. Coll. Card. Img.* 2009; 2: 286—295.
16. Peled N., Shitrit D., Fox B. et al. Peripheral arterial stiffness and endothelial dysfunction in idiopathic and scleroderma associated pulmonary arterial hypertension. *J. Rheumatol.* 2009; 36: 970—975.

Поступила 19.11.10

© С. С. ДАВЫДОВА, 2012

УДК 616.12-008.332.1.640

ВЛИЯНИЕ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

С. С. Давыдова

Городская клиническая урологическая больница № 47, Москва

Представлены результаты исследования влияния дистанционной литотрипсии (ДЛТ) на течение артериальной гипертензии (АГ), а также на развитие гипертонического криза в послеоперационном периоде. Продемонстрирована высокая значимость дооперационной коррекции антигипертензивной терапией. Эффективное лечение АГ до сеанса ДЛТ позволяет значительно снизить частоту гипертонических кризов в послеоперационном периоде. Статья дополнена кратким обзором литературы о влиянии ДЛТ на течение АГ.

Ключевые слова: дистанционная литотрипсия, артериальная гипертензия, гипертонический криз, антигипертензивная терапия