

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГРЕССИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ФИБРИНОГЕНА В КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА КАК КОМПОНЕНТЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА



**М.Л. Кирилук¹, В.Н. Сердюк²,
Л.Ю. Пилипенко²**

¹Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина;

²Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины, г. Днепр, Украина



ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) традиционно характеризуются дислипидемией, повышенным артериальным давлением, абдоминальным ожирением, гипергликемией и инсулинрезистентностью [5, 9]. Однако, в настоящее время считается, что МС также связан с уровнями фибриногена, мочевой кислоты, С-реактивного белка, лептина, интерлейкинов в крови и эндотелиальной дисфункцией, сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]. Показано, что комбинация МС с таким кластером как гиперфибриногенемия увеличивает риск развития микро- и макрососудистых осложнений, в том числе и диабетической ретинопатии (ДРП) [8], что указывает на актуальность дальнейших исследований взаимосвязи уровня фибриногена с риском развития и прогрессирования ДРП при СД 2 типа как компоненте МС.

Цель работы – изучить концентрацию фибриногена в сыворотке крови на различных стадиях ДРП и провести оценку влияния факторов прогрессии ДРП на его концентрацию в крови при СД 2 типа как компоненте МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 64 пациентов (95 глаз) с МС, СД 2 типа и ДРП (мужчины и женщины, средний возраст $61,55 \pm 2,37$ года, средний стаж диабета $11,23 \pm 2,11$ года, средний уровень гликированного

гемоглобина (HbA1C) $9,89 \pm 0,78\%$, средний ИМТ $34,55 \pm 3,75$ кг/м²), которых разделили на 3 группы в зависимости от стадии ДРП. Контрольная группа состояла из 16 лиц с избыточной массой тела или ожирением без диабета (мужчины и женщины, средний возраст $61,23 \pm 5,46$ года, средний ИМТ $32,99 \pm 4,81$ кг/м²). Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008), приказами Министерства здравоохранения Украины № 281 от 01.11.2000, № 355 от 25.09.2002, №1118 от 21.12.2012 г. Критериями исключения из исследования были: наличие эндокринных и соматических заболеваний, приводящих к ожирению, острые инфекционные заболевания, СД 1 типа, онкологические заболевания, декомпенсация коморбидной патологии, психические расстройства, приём нейролептиков и антидепрессантов, протеинурия, клинически значимая макулопатия, повреждение зрительного нерва, глаукома и катаракта [3]. У пациентов исследуемой и контрольной групп измеряли рост, массу тела, объём талии и бёдер, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), регистрировали систолическое и диастолическое артериальное давление, в сыворотке крови определяли концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), а также уровни

Кирилук Михаил Лазаревич, д. мед. н., профессор, зав. отделом нейроэндокринологии и общей эндокринологии; 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13А; E-mail: kmlazar@ukr.net. orcid.org/0000-0002-4996-8712. Сердюк Валерий Николаевич, д. мед. н., доцент кафедры офтальмологии; E-mail: kzdokol@ukr.net. Пилипенко Людмила Юрьевна, врач-офтальмолог, аспирант кафедры офтальмологии; orcid.org/0000-0001-5221-0921. E-mail: <l-u-shevchenko@yandex.ua>.

глюкозы натощак и HbA1C (у пациентов с СД 2 типа). МС определяли по Рабочим критериям экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III, ATP III, 2001), признанным ВОЗ [5, 6]. Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом, а в капиллярной крови – ферментативным колориметрическим методом, концентрацию HbA1C в крови – методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления, концентрацию ТГ, общего ХС и его фракций – спектрофотометрическим методом. Прокоагуляционный потенциал оценивали по показателям концентрации фибриногена сыворотки крови, который определяли клоттинговым методом. Уровнем сравнения HbA1C с учётом пациент-ориентированного подхода и ожидаемой продолжительности жизни был избран менее 8% [2, 7]. Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование с применением авторефрактометрии, визометрии, тонометрии, периметрии, биомикроскопии, фотографирования глазного дна и флюоресцентной ангиографии глазного дна (по показаниям). Диагноз ДРП выставляли согласно приказа МЗ Украины от 22.05.2009 № 356 в редакции приказа МЗ Украины от 05.08.2009 № 574, в котором рекомендуют выделять 3 основных стадии ДРП: непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную.

Статистическую обработку проводили с помощью одно- и двухфакторного дисперсионного анализа и регрессионного анализа. Применяли параметрический критерий Фишера или

непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Характеристиками регрессионных моделей считали: r – коэффициент корреляции, R^2 – коэффициент детерминации, p – уровень статистической значимости моделей. Статистические характеристики представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки ($\pm m$), 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимыми различия считали, если $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводился с помощью компьютерной программы «SPSS 9.0». Вычисления и построение графиков кривых проводилось в статистическом компьютерном пакете Statgraphics 3 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели фибриногена в крови больных с МС и СД 2 типа на разных стадиях ДРП представлены в таблице 1. Как показали результаты дисперсионного анализа, показатели фибриногена в крови превышали верхний уровень допустимых значений (менее 350 мкг/дл) на 3-й стадии ДРП как по средним значениям (368,6 мкг/дл), так и по ДИ (402,3 мкг/дл), а статистически значимые различия были выявлены при сравнении средних значений фибриногена у пациентов на 1-й и 3-й стадиях ДРП ($p < 0,05$). Отличий по этому показателю между основными группами и группой сравнения (ожирение) выявлено не было при направленности к повышению уровня фибриногена при переходе от 1-й стадии ко 2-й и уже достоверном увеличении его концентрации на 3-й стадии ДРП.

Таблица 1

Среднестатистические показатели концентрации фибриногена в крови в зависимости от стадии диабетической ретинопатии (N; M±m; 95% ДИ)

Показатель	Статистический показатель	Лица с ожирением без СД 2 типа	Пациенты с диабетической ретинопатией		
			1-й стадии	2-й стадии	3-й стадии
Фибри-ноген, мкг/дл	n M±m 95% ДИ	16 326,5±16,4 303,3–349,6	42 316,4±10,8 301,1–331,6	12 346,7±22,5 314,9–378,5	10 368,6±23,8 334,7–402,3 p2 < 0,05

Примечание: n – количество лиц в группах; ДИ – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости (F-критерий) по сравнению с указанной группой.

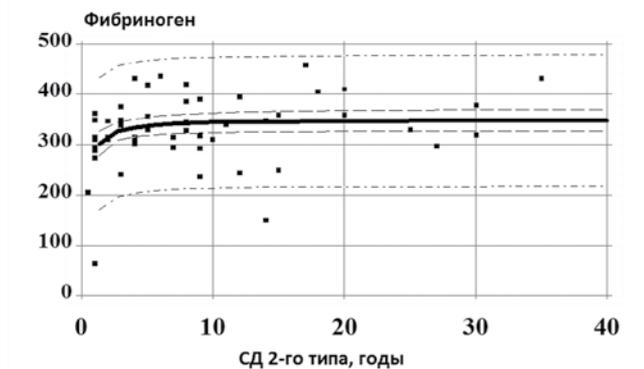


Рис. Кривая зависимости концентрации фибриногена в крови от длительности СД 2 типа у больных с диабетической ретинопатией на фоне метаболического синдрома.

Показатели фибриногена в крови больных с МС и СД 2 типа с учётом возраста пациентов, длительности диабета от момента постановки диагноза и уровня HbA1C представлены в таблице 2. Показано, что в возрасте до 60 лет относительно наибольший средний уровень фибриногена был у пациентов на 2-й стадии ДРП (особенно по ДИ – 446,1 мкг/дл), а в возрасте свыше 60 лет – на 3-й стадии ДРП (в том числе по доверительному интервалу – 458,2 мкг/дл). Наихудший средний уровень фибриногена в данных группах сравнения наблюдался у пациентов в возрасте после 60 лет на 3-й стадии ДРП (390,0 мкг/дл), данные достоверны по сравнению с 1-й стадией при возрасте пациентов до 60 лет.

Наряду с этим, по данным регрессионного анализа была выявлена тенденция ($p=0,9$) к увеличению концентрации фибриногена с возрастом у пациентов с СД 2 типа и ДРП ($n=56$) ($r=0,22$; $R^2=5,2\%$).

У пациентов с длительностью диабета до 10 лет наибольший уровень фибриногена был у пациентов на 3-й стадии ДРП только по ДИ – 415,4 мкг/дл, а у больных с длительностью диабета более 10 лет – также на 3-й стадии ДРП (в том числе по ДИ – 470,1 мкг/дл). Наихудший средний уровень фибриногена в данных группах сравнения наблюдался у пациентов с длительностью диабета более 10 лет также на 3-й стадии ДРП (391,6 мкг/дл), данные имеют степень достоверности в виде отчётливой сильной тенденции по сравнению с 1-й стадией с длительностью диабета до 10 лет.

На основании регрессионного анализа было выявлено, что уровень фибриногена умеренно увеличивался с увеличением длительности заболевания у пациентов с ДРП ($n=56$) с параметрами

регрессионной кривой: $r=0,38$; $R^2=14,4\%$; $p=0,03$. Следует отметить прямой нелинейный характер корреляционной связи концентрации фибриногена с длительностью СД 2 типа. Обращает внимание тот факт, что динамика изменений наиболее выражена на протяжении первых 10 лет заболевания диабетом (см. рисунок).

У больных с уровнем HbA1C $\leq 8\%$ относительно наибольший средний уровень фибриногена был у пациентов на 3-й стадии ДРП (в том числе и по ДИ – 450,5 мкг/дл), а при HbA1C более 8% – также на 3-й стадии ДРП (так же и по ДИ – 425,0 мкг/дл). Относительно наихудший средний уровень фибриногена в данных группах сравнения наблюдался у больных с HbA1C менее 8% на 3-й стадии ДРП (373,6 мкг/дл), данные достоверны по сравнению с 1-й стадией при субкомпенсации диабета.

В целом, наиболее клинически значимая гиперфибриногенемия отмечается в возрасте пациентов более 60 лет (превышение допустимых значений на 31%), при длительности диабета более 10 лет (превышение на 34%), при субкомпенсации СД 2 типа (HbA1C менее 8%) (превышение на 29%) – на пролиферативной стадии ДРП, что отчасти подтверждается статистически значимыми различиями и/или отчетливой тенденцией к увеличению уровня фибриногена в крови по сравнению с непролиферативной стадией.

По данным литературы, у более половины пациентов с ДРП и МС выявляется гиперфибриногенемия, а средняя концентрация фибриногена в крови значительно выше у пациентов с СД 2 типа с МС по сравнению с диабетическими пациентами без МС ($p < 0,001$) [8]. Чтобы проверить гипотезу о том, что высокие концентрации фибриногена на исходном уровне связаны с началом или прогрессированием ДРП, в широко известном исследовании ветеранов США (Veterans Affairs Diabetes Trial, VADT) был проведен отдельный анализ оценки заболеваемости и прогрессирования ДРП путем сортировки и оценки стереоскопических полуфокусных снимков глазного дна обеих глаз в начале и через 5 лет от начала исследования (858 участников из 1 791) [4]. VADT было открытым проспективным рандомизированным контролируемым исследованием для проверки влияния стандартного гликемического контроля (STD) по сравнению с интенсивным контролем (INT) на сердечно-сосудистые события у

Среднесреднестатистические данные концентрации фибриногена в крови на разных стадиях диабетической ретинопатии в зависимости от факторов её прогрессии

Группы сравнения	Стат. показатели	Диабетическая ретинопатия		
		1-я стадия (n=25)	2-я стадия (n=12)	3-я стадия (n=10)
Возраст пациентов ≤60 лет	M±m 95% ДИ	310,3±13,8 282,4–338,1	367,3±39,2 288,6–446,1	347,1±33,9 278,9–415,3
Возраст пациентов >60 лет	M±m 95% ДИ	326,1±17,5 290,8–361,3	336,4±27,7 280,7–392,1	390,0±33,9 321,8–458,2 p<0,05*
Длительность диабета от момента регистрации ≤10 лет	M±m 95% ДИ	318,1±12,2 293,5–342,6	316,9±33,8 248,9–384,8	354,7±30,2 293,9–415,4
Длительность диабета от момента регистрации >10 лет	M±m 95% ДИ	310,6±22,3 265,9–355,4	370,6±30,2 309,8–431,4	391,6±39,0 313,1–470,1 p<0,1**
Субкомпенсация диабета (HbA1C ≤8%)	M±m 95% ДИ	289,1±19,1 250,7–327,5	312,2±46,8 218,0–406,3	373,6±38,2 296,8–450,5
Декомпенсация диабета (HbA1C >8%)	M±m 95% ДИ	331,7±12,9 305,6–357,8	356,6±25,0 306,3–406,9	365,5±29,6 305,9–425,0

Примечание: n – количество лиц в группах; ДИ – доверительный интервал, * – достоверность различий по сравнению с 1-й стадией при возрасте до 60 лет, ** – достоверность различий по сравнению с 1-й стадией с длительностью диабета до 10 лет, *** – достоверность различий по сравнению с 1-й стадией при субкомпенсации диабета

пациентов с прогрессирующим СД 2 типа. Была обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем фибриногена и видом антидиабетической терапии, а именно: INT был связан с уменьшением прогрессирования ретинопатии у пациентов с фибриногеном крови <296 мг/дл (OR 0,55 [95% ДИ 0,31-1,00], p=0,03). В нашем исследовании на основании регрессионного анализа была выявлена достоверная (p=0,03) позитивная нелинейная ассоциация уровня фибриногена и длительности заболевания у пациентов с ДРП и, особенно, на протяжении первых 10 лет от начала диабета. Следовательно, наши результаты дополняют исследование VADT относительно роли фибриногена в прогрессировании ДРП.

ВЫВОДЫ

1. При прогрессировании ДРП от непролиферативной к пролиферативной стадии при СД 2 типа как компоненте МС происходит достоверное увеличение концентрации фибриногена в крови.

2. Выявлена достоверная позитивная нелинейная ассоциация концентрации фибриногена в крови и длительности СД 2 типа, особенно на протяжении первых 10 лет от начала заболевания.

3. Выявлено модифицирующее влияние на концентрацию фибриногена в крови у больных с СД 2 типа только для пролиферативной стадии ДРП таких факторов как старший возраст больных, степень компенсации углеводного обмена при выраженной тенденции участия фактора длительности диабета.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kyryliuk ML, Kostiev FI, Pidaiev AV, Shataliuk SS. [Biometric and biochemical parameters of metabolic syndrome and risk of its occurrence in patients with benign prostatic hyperplasia]. *Klinichna endokrynolohiia i endokrynnna khyrurhiia*. 2012;(3):53-58. [Ukrainian].
2. Kyryliuk ML, Malachkova NV, Komarovskaya IV. [Diabetic retinopathy and sex hormone-binding

РЕЗЮМЕ

Влияние факторов прогрессии диабетической ретинопатии на концентрацию фибриногена в крови при сахарном диабете 2 типа как компоненте метаболического синдрома
М.Л. Кирилюк, В.Н. Сердюк, Л.Ю. Пилипенко

Цель – изучить концентрацию фибриногена в сыворотке крови на различных стадиях диабетической ретинопатии (ДРП) и провести сравнительную оценку влияния факторов прогрессии ДРП на его концентрацию в крови при сахарном диабете (СД) 2 типа как компоненте метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. Исследования проведены у 64 пациентов (95 глаз) с МС, СД 2 типа и ДРП (мужчины и женщины, средний возраст $61,55 \pm 2,37$ года, средний стаж диабета $11,23 \pm 2,11$ года, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) $9,89 \pm 0,78\%$, средний индекс массы тела $34,55 \pm 3,75$ кг/м²), которых разделили на 3 группы в зависимости от стадии ДРП. Прокоагуляционный потенциал оценивали по показателям концентрации фибриногена сыворотки крови. Статистическую обработку проводили с помощью одно- и двухфакторного дисперсионного анализа и регрессионного анализа.

Результаты. Клинически значимое повышение концентрации фибриногена в крови отмечается в возрасте пациентов более 60 лет (превышение допустимых значений на 31%), при длительности диабета более 10 лет (превышение на 34%), при субкомпенсации СД 2 типа (HbA1C менее 8%) (превышение на 29%) – на пролиферативной стадии ДРП.

Выводы. При прогрессировании ДРП от непролиферативной к пролиферативной стадии на фоне МС происходит достоверное увеличение концентрации фибриногена в крови ($316,4 \pm 10,8$ мкг/дл, 95% ДИ 301,1-331,6 мкг/дл – 1 стадия vs $368,6 \pm 23,8$ мкг/дл, 95% ДИ 334,7-402,3 мкг/дл – 3 стадия, $p_2 < 0,05$). Выявлена достоверная позитивная нелинейная ассоциация концентрации фибриногена в крови и длительности СД 2 типа ($r=0,38$; $R^2=14,4\%$; $p=0,03$), особенно на протяжении первых 10 лет от начала заболевания.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, фибриноген, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром.

- globulin: hypothesis or the real relationship?]. *Klinichna endokrynolohiia i endokryna khyrurhiia*. 2017;(3):65-72. [Russian].
3. Serdyuk VN, Ishchenko VA. [Morphometrial and biochemical clusters of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus at different stages of diabetic retinopathy]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2016;(7):69-74. [Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.7.79.2016.86421>
 4. Azad N, Agrawal L, Emanuele NV, Klein R, Bahn GD, McCarren M, Reaven P, Hayward R, Duckworth W; VADT Study Group. Association of PAI-1 and fibrinogen with diabetic retinopathy in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):501-506.
 5. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
 6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>.
 7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149. doi: 10.2337/dc14-2441.
 8. Mahendra JV, et al. Plasma Fibrinogen in Type 2 Diabetic Patients with Metabolic Syndrome and its Relation with Ischemic Heart Disease (IHD) and Retinopathy. *J Clin Diagn Res*. 2015 Jan;9(1):BC18-BC21. doi: 10.7860/JCDR/2015/10712.5449.
 9. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607.

РЕЗЮМЕ

Вплив факторів прогресії діабетичної ретинопатії на концентрацію фібриногену в крові за цукрового діабету 2 типу як компоненту метаболічного синдрому

М.Л. Кирилюк, В.М. Сердюк, Л.Ю. Пулипенко

Мета дослідження. Вивчити концентрацію фібриногену в сироватці крові на різних стадіях діабетичної ретинопатії (ДРП) і провести оцінку впливу чинників прогресії ДРП на його концентрацію в крові за цукрового діабету (ЦД) 2 типу як компоненту метаболічного синдрому (МС).

Матеріал і методи. Дослідження проведені у 64 пацієнтів (95 очей) з МС, ЦД 2 типу і ДРП (чоловіки і жінки, середній вік $61,55 \pm 2,37$ року, середній стаж діабету $11,23 \pm 2,11$ року, середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1C) $9,89 \pm 0,78\%$, середній індекс маси тіла $34,55 \pm 3,75$ кг/м²), яких розділили на 3 групи в залежності від стадії ДРП. Прокоагуляційний потенціал оцінювали за показниками концентрації фібриногену сироватки крові. Статистичну обробку проводили за допомогою одно- і двохфакторного дисперсійного аналізу та регресійного аналізу.

Результати. Клінічно значуще підвищення концентрації фібриногену сироватки крові відзначається на проліферативній стадії ДРП у віці пацієнтів більше 60 років (перевищення допустимих значень на 31%), при тривалості діабету понад 10 років (перевищення на 34%), при субкомпенсації ЦД 2 типу (HbA1C менше 8%) (перевищення на 29%).

Висновки. При прогресуванні ДРП від непроліферативної до проліферативної стадії на тлі МС відбувається достовірне збільшення концентрації фібриногену в крові ($316,4 \pm 10,8$ мкг/дл, 95% ДІ $301,1-331,6$ мкг/дл – 1 стадія vs $368,6 \pm 23,8$ мкг/дл, 95% ДІ $334,7-402,3$ мкг/дл – 3 стадія, $p_2 < 0,05$). Виявлено достовірну позитивну нелінійну асоціацію концентрації фібриногену в крові з тривалістю ЦД 2 типу ($r=0,38$; $R_2=14,4\%$; $p=0,03$), особливо протягом перших 10 років від початку захворювання.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, фібриноген, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром.

SUMMARY

Influence of the factors of the progression of diabetic retinopathy on the concentration of blood fibrinogen at type 2 diabetes as the component of metabolic syndrome

Kyryliuk ML, Serdiuk VM, Pylypenko LYu

Objective. To study the concentration of the serum blood fibrinogen at different stages of diabetic retinopathy (DRP) and to make an evaluation of the effect of the factors of the progression of DRP on its concentration in blood at type 2 diabetes (T2D) as the component of metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The research was carried out on 64 patients (95 eyes) with T2D, MS and DRP (males and females, average age 61.55 ± 2.37 years old, average length of diabetes 11.23 ± 2.11 years, average level of HbA1C $9.89 \pm 0.78\%$, average BMI 34.55 ± 3.75 kg/m²), who were divided into 3 groups depending on the stage of DRP. Procoagulant potential was estimated by fibrinogen concentration in blood serum. The ANOVA and regression analysis were used as statistical analysis.

Results. A clinically significant increase of the blood fibrinogen concentration is observed at the age of patients over 60 years (exceeding the permissible values by 31%), with a duration of diabetes more than 10 years (exceeding by 34%), at subcompensation of T2D (HbA1C less than 8%) (exceeding by 29%) – in the proliferative stage of DRP.

Conclusions. With the progression of DRP from nonproliferative to proliferative stage on the background of MS a significant increase in blood fibrinogen concentration occurs (316.4 ± 10.8 µg/dl, 95% CI $301.1-331.6$ µg/dL – the 1-st stage vs 368.6 ± 23.8 µg/dl, 95% CI $334.7-402.3$ µg/dL – the 3-rd stage, $p_2 < 0.05$). A reliable positive nonlinear association of the blood fibrinogen concentration with T2D duration ($r=0.38$, $R_2=14.4\%$, $p=0.03$) was revealed, especially during the first 10 years from the onset of the disease.

Key words: diabetic retinopathy, fibrinogen, type 2 diabetes, metabolic syndrome.

Дата надходження до редакції 30.10.2017 р.