© Ю.С.Михеева, С.С.Астраханцева, 2000
УДК 616.61-085.38-073.27-06:616.12-073.96

Ю.С.Михеева, С.С.Астраханцева

УВЕЛИЧЕНИЕ ИНТЕРВАЛА Q—T КАК ФАКТОР РИСКА АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Yu.S.Mikheeva, S.S.Astrakhantseva

PROLONGATION OF THE Q—T INTERVAL AS A RISK FACTOR OF ARRHYTHMIA IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

Отделения гемодиализа и функциональной диагностики Республиканской больницы им. В.А.Баранова, г. Петрозаводск, Карелия, Россия

РЕФЕРАТ

Несмотря на улучшение диализной технологии, больные, получающие лечение хроническим гемодиализом, продолжают умирать преждевременно. Основной причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания, включая аритмии и внезапную кардиальную смерть вследствие опасных желудочковых нарушений ритма. Увеличение колебаний интервала Q—T сопряжено с ростом риска возникновения желудочковых аритмий.

Мы обследовали 51 больного, получающего лечение хроническим ацетатным гемодиализом. Всем больным выполняли ЭКГ, суточное Холтеровское мониторирование, ЭхоКГ и рутинные биохимические иследования.

Выявлено увеличение показателей колебаний интервала Q–T, особенно в ближайший период после окончания процедуры диализа (Q—Tc max 498,32±34,82 мс, Q—T disp 56,67±24,78 мс, $p<0,01$). Поскольку изменение показателей интервала Q—T и дисперсия Q—T отражают негомогенную реполяризацию желудочков, диализные больные могут быть отнесены к группе высокого риска развития аритмий по механизму re-entry и внезапной кардиальной смерти, особенно в постдиализный период.

Ключевые слова: гемодиализ, интервал Q—T, аритмия.

ABSTRACT

Despite improvements in the dialysis technology patients receiving chronic hemodialysis continue to die prematurely. Cardiovascular complications are the main causes of death including arrhythmia and sudden death caused by dangerous ventricular arrhythmia. Increased fluctuations of the Q—T interval are associated with an increased risk of ventricular arrhythmia.

We have examined 51 patients receiving chronic acetate hemodialysis. Standard electrocardiography, echocardiography, 24-hour Holter monitoring and routine biochemistry analyses were performed in all the patients.

The parameters of fluctuations of the Q—T interval and Q—T dispersion were revealed especially at the postdialysis period (Q—Tc max 498,32±34,82 ms, Q—T disp 56,67±24,78 ms, $p<0,01$). Since the Q—T dispersion reflects nonhomogeneous ventricular repolarization, hemodialysis patients may be referred to a high risk group of re-entry arrhythmia and sudden death particularly at the postdialysis period.

Key words: hemodialysis, Q—T interval, arrhythmia.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти диализных больных. Среди них особое место занимают нарушения ритма и внезапная кардиальная смерть. Их предупреждение позволило бы снизить летальность и продлить жизнь больных.

В последние годы большое внимание уделяется взаимосвязи между изменениями интервала Q—T, отражающими различия регионарной реполяризации в сердце, и риском возникновения нарушений ритма. Таким образом, оценка интервала Q—T может быть индикатором аритмогенного риска и предупреждением о возможности развития опасных желудочковых тахиаритмий или внезапной кардиальной смерти, в генезе которой также предполагаются желудочковые нарушения ритма высоких градаций, развившиеся внезапно.

В связи с вышеизложенным нами предпринято настоящее исследование, чтобы проследить, насколько достоверно влияние изменений

интервала Q—T на риск развития нарушений ритма, а также выявить факторы, способствующие увеличению интервала Q—T.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 51 больной на хроническом ацетатном ГД. М:Ж=22:29. Средний возраст 42,4±1,8 года (колебания от 22 до 65 лет). Хронический гломерулонефрит был причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) у 36 больных, сахарный диабет (СД) — у 5, хронический пиелонефрит — у 4, поликистоз почек — у 4, интерстициальный нефрит — у 1, нефросклероз вследствие эссенциальной гипертензии — у 1. Длительность диализной терапии составила, в среднем, 38,68 мес. Длительность артериальной гипертензии (АГ) — 8 лет. АГ наблюдалась у 47 больных. Клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) были у 10 больных. Средний объем ультрафильтрации (УФ) — 2,98±0,97, частота УФ — 0,723±0,4 л/ч.

Всем больным определялись в сыворотке крови концентрации до и после сеанса гемодиализа (ГД) калия, натрия, кальция, фосфора, мочевины, креатинина, общего белка, общего холестерина, а также гемограмма (табл. 1).

Таблица 1

Основные биохимические характеристики до и после ГД ($\bar{X}$±m)

Показатели	До ГД	После ГД	p
Мочевина, ммоль/л	25,3±11,5	11,4±9,4	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	970±221	499±74	<0,001
Калий, ммоль/л	5,4±0,9	3,8±0,4	<0,001
Натрий, ммоль/л	140±4	139±2	<0,05
Кальций общий, ммоль/л	2,04±0,4	2,56±0,6	<0,001
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,9±0,1		
Фосфор, ммоль/л	2,6±0,6		

Всем больным выполнена электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «Toshiba SSH 140A», а также суточное Холтеровское мониторирование на аппарате «Кардиотехника 4000». Все исследования проводили в плановом порядке, т. е. им не предшествовало ухудшение со стороны сердечно-сосудистой системы. Мониторирование ЭКГ проводили на протяжении 24 ч, включая время, в течение которого проводился сеанс диализа.

Интервал Q—T измеряли во II стандартном отведении от начала комплекса QRS до конца волны T. При наличии волны U интервал Q—T измеряли до самой нисходящей точки кривой между зубцами T и U. Параллельно рассчитывали интервал Q—T по отведению V_4 до и после сеанса диализа во время суточного мониторирования. Интервал Q—T был корригирован по частоте сердечных сокращений по формуле Базета: $Q—Tc=Q—T/\sqrt{RR}$. Дисперсия Q—Tc определялась как разница между максимальным и минимальным значениями интервала Q—Tc по крайней мере в 10 отведениях ЭКГ. За норму интервала Q—T принято значение 0,420 с.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) определялась при ЭхоКГ на основании расчета массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле R.Devereux [6, 7] и ее индексирования к площади поверхности тела — индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). За уровень ГЛЖ в нашем исследовании был принят критерий ИММЛЖ, превышающий 130 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин [3].

Статистический анализ проводили с помощью методов Стьюдента. За достоверные данные принимались при вероятности $p<0,05$. Для выявления взаимосвязи между явлениями использовали корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования у большинства диализных больных значения интервала Q—T значительно превосходили норму. Во всех случаях наблюдалось увеличение продолжительности дисперсии Q—Tc и Q—Tc max после завершения процедуры диализа (табл. 2).

Таблица 2

Результаты ЭКГ у диализных больных до и после ГД ($\bar{X}$±m)

Параметры	До ГД	После ГД	p
Q—Tc max (мс)	471,80±36,76	498,32±34,82	<0,010
Q—Tc min	440,36±35,88	463,66±27,78	0,003
Q—Tc disp	27,82±15,90	40,18±23,59	0,010
Q—Tc disp	34,07±18,67	56,67±24,78	<0,001

Используя метод корреляционного анализа, не выявлено взаимосвязи между увеличением интервала Q—Tc и дисперсией интервала Q—T и артериальным давлением, возрастом, полом, продолжительностью диализа, объемом и скоростью ультрафильтрации.

Обнаружено, что у диализных больных с ИБС и с СД средние значения колебаний интервала Q—T превосходят средние показатели изменений интервала Q—T среди общей группы диализных больных ($p<0,05$) (табл. 3) с увеличе-

Таблица 3

Сравнение значений интервала Q—T у диализных больных ($\bar{X}$±m)

Группы больных	Q—Tc max		Q—Tc disp	
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД
Диализные	471,80±36,76	498,32±34,82	27,82±15,90	40,18±23,59
С ИБС	486,22±48,97	520,56±34,52	31±11,5	48,56±21,18
С СД	489,2±41,75	513±32,05	34,8±13,88	46,2±19,73

нием показателей колебаний интервала Q—T после завершения процедуры.

Используя метод корреляционного анализа, выявлена обратная взаимосвязь между изменениями концентрации калия до и после сеанса ГД и изменениями интервала Q—T, включая Q—Tc max, Q—Tc min, Q—Tc disp и Q—T disp, причем между изменением концентрации калия и Q—Tc max взаимосвязь оказалась слабой (коэффициент корреляции −0,103), тогда как с остальными показателями изменений интервала Q—T обнаружена полная функциональная взаимосвязь (коэффициент корреляции 1). Не обнаружено взаимосвязи между изменениями концентрации кальция и другими электролитами и изменениями интервала Q—T до и после ГД.

У 33 (65%) больных отмечено усиление тонуса парасимпатической нервной системы, о чем судили по уменьшению величин HF спектра высокочастотного компонента при оценке вариабельности ритма сердца и по уменьшению величины циркадного индекса (<1,2) при суточном Холтеровском мониторировании. Тогда как у 18 (35%) отмечалось, напротив, усиление симпатического влияния.

В нашем исследовании у 17 (33%) больных применялись β-блокаторы в качестве монотерапии или в составе комбинированной гипотензивной терапии, при этом отмечены меньшие колебания интервала Q—T (табл. 4).

Среди диализных больных ГЛЖ обнаружена у 45 (88%) с практически равным соотношением женщин и мужчин. У всех больных этой подгруппы регистрируются более высокие значения интервала Q—T, однако, различия в величинах интервала Q—T при сравнении со всей группой диализных больных оказались недостоверными (p>0,05). Тогда как при сравнении с группой диализных больных без ГЛЖ различия были достоверны (p<0,01). При использовании метода регрессионного анализа установлена слабая прямая взаимосвязь между ИМЛЖ и величинами интервала Q—T (r=0,184). Сравнение данных колебаний интервала Q—T в зависимости от наличия ГЛЖ и ИМЛЖ приводятся в табл. 5.

Используя метод корреляционного анализа, установлена сильная обратная взаимосвязь между фракцией выброса левого желудочка и значениями интервала Q—Tc max и Q—Tc disp до и после ГД (r= от −0,93 до −0,99).

У диализных больных с нарушениями ритма сердца увеличение показателей интервала Q—T сравнимо со средними показателями в общей группе больных, получающих лечение хроническим диализом (табл. 6). Причем больные только с желудочковыми аритмиями имеют более высокие значения интервала Q—T по сравнению с больными, у которых зарегистрированы как желудочковые, так и наджелудочковые нарушения ритма (p<0,001) (см. табл. 6). Желудочковые нарушения ритма отмечены у 32 больных (63%). Среди них у 26 (81%) отмечались одиночные желудочковые экстрасистолы до 30 в час, что соответствует I категории по классификации B.Lown, и только у 6 (19%) больных регистрировались парные желудочковые экстрасистолы мономорфные и полиморфные, что соответствует IVA и IVБ градации по B.Lown. У этих больных мы сравнили значения интервала Q—T (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало высокие значения интервала Q—T у диализных больных, особенно в ближайшие часы после окончания ГД. Вероятно, оказывает влияние непосредственно сама процедура диализа на увеличение интервала Q—T, поскольку увеличение значений обнаружено во всех группах диализных больных. Одним из вероятных объяснений данного факта является

Таблица 4

Эффект применения β-блокаторов на колебания интервала Q—T ($\bar{X}$±m)

Больные	Q—Tc max		Q—Tc min		Q—Tc disp	
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД
Общая группа	471,80±36,76	498,32±34,82	440,36±35,88	463,66±27,78	27,82±50,90	40,18±23,59
Использующие β-блокаторы	456,78±28,73	464,42±28,96	448,14±36,75	463,72±26,38	23,11±12,35	33,47±16,18

Таблица 5

Сравнительная характеристика групп диализных больных ($\bar{X}$±m)

Группы больных	Q—Tc max		Q—Tc disp		ИМЛЖ, г/м^2	ФВ, %
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД		
С ГЛЖ	474,91±37,64	500,74±36,38	29,12±16,56	43,26±25,45	185,37±11,14	62,94±6,8
Без ГЛЖ	460,9±35,25	490,4±31,06	23,3±10,10	36,6±14,49	97,63±6,3	72,42±7,8
Все	471,80±36,76	498,32±34,82	27,82±15,90	40,18±23,59	165,05±7,8	64,1±7,2

Таблица 6

Сравнение значений интервала Q—T у диализных больных ($\bar{X}$±m)

Группы больных	Q—Tc max		Q—Tc disp	
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД
Диализные	471,80±36,76	498,32±34,82	27,82±15,90	40,18±23,59
С желудочковыми аритмиями	482,10±43,10	498,4±44,48	25,91±13,62	40,78±21,21
С желудочковыми и наджелудочковыми аритмиями	465,13±33,58	495,78±24,19	24,2±12,09	36,4±17,76

Таблица 7

Сравнение значений интервала Q—T между диализными больными с желудочковыми экстрасистолами I и IV категории по классификации Lown ($\bar{X}$±m)

Группы больных	Интервал Q—Tc max		Интервал Q—Tc disp	
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД
С I категорией, n=26	476,13±34,82	496,58±34,97	24,51±14,37	37,66±17,89
С IV категорией, n=6	487,26±43,18	501,13±47,34	26,31±13,64	40,86±22,46
	p=0,01	p=0,05	p=0,05	p=0,03

наличие изменений электролитного состава крови во время проведения процедуры диализа.

Изменение концентрации калия за время проведения сеанса диализа при неизменном содержании калия в составе диализирующего раствора приводит к уменьшению градиента калий в крови больного — калий в составе диализирующего раствора, что вызывает мембранную гиперполяризацию, удлинение интервала Q—T и возрастание риска развития желудочковых аритмий.

Среди электролитных нарушений, возможно оказывающих влияние на увеличение продолжительности интервала Q—T, является изменение концентрации кальция в сыворотке крови. Интересно отметить, что более весомое значение имеет определение кальция ионизированного. Умеренная гипокальциемия, наблюдаемая у диализных больных, включенных в обследование, является одним из механизмов, приводящих к развитию удлинения интервала Q—T, соответственно с увеличением риска развития нарушений ритма.

Полученные данные сравнимы с данными литературы, в которых указывается влияние электролитных изменений на колебания интервала Q—T до и после проведения диализа, однако методом корреляционного анализа такая взаимосвязь между сравниваемыми параметрами не подтверждается [4, 9, 10], хотя известно, что калий является наиболее важным фактором обеспечения электрической стабильности миокарда, участвует в обеспечении нормальной клеточной возбудимости и передаче импульса. Такие различия, возможно, объясняются большим количеством наблюдений в нашем исследовании.

Интервал Q—T является мерой продолжительности желудочковой деполяризации и реполяризации. Увеличение значений интервала Q—T отражает негомогенность реполяризации желудочков, различия регионарной реполяризации в сердце. Наличие измененных и интактных клеток в миокарде задерживает желудочковую реполяризацию, что сопровождается удлинением интервала Q—T [1, 4]. Хорошо известно, что регионарная гетерогенность реполяризации прилегающих областей миокарда взаимосвязана с повышенным риском желудочковых тахиаритмий. Поэтому больные на хроническом ГД, у которых регистрируются повышенные значения интервала Q—T, могут быть отнесены к группе высокого риска развития аритмий прежде всего по механизму re-entry, причем риск их развития возрастает в ближайшие часы после окончания процедуры диализа, так как

возрастают значения интервала Q—T по результатам нашего исследования.

Указания на взаимосвязь между наличием диабета, автономной нейропатии и увеличением значений интервала Q—T приводятся в литературе [5, 11]. Среди наших больных с СД у всех имелись клинические проявления осложнений, обусловленных непосредственно диабетом, включая нейтропатию, ретинопатию, ангиопатию, а также различные метаболические нарушения, которые сами по себе, особенно вегетативная нейропатия, могут являться причиной увеличения колебаний интервала Q—T. А дополняющие данный патологический набор уремический синдром, процедура диализа, электролитные расстройства способствуют увеличению продолжительности интервала Q—T еще в большей степени. Описание в литературе наблюдения о влиянии диабетических метаболических и сосудистых осложнений на развитие скрытой, безболевой ишемии миокарда, которая способствует удлинению продолжительности интервала Q—T, в наших исследованиях не регистрировались.

В последние годы уделяется повышенное внимание взаимосвязи между дисперсией Q—T и ишемическими изменениями, в том числе у больных, получающих лечение хроническим ГД [9]. В нашем исследовании наблюдались более высокие значения колебаний интервала Q—T у больных на диализе с ИБС, что соответствует данным, приводимым в литературе. Однако мы регистрировали достоверно более низкие значения дисперсии интервала Q—T. Причина данного наблюдения связана с широким применением β-блокаторов как в качестве антиангинальных, так и гипотензивных препаратов. Таким образом, у диализных больных с ИБС в связи с увеличением значений интервала Q—T повышен риск развития потенциально опасных аритмий, и этот риск возрастает в ближайшие часы после окончания процедуры диализа. Механизмом, ответственным за повышение значений интервала Q—T у диализных больных с ИБС, является ишемия миокарда, риск которой также возрастает в конце и в ближайшие часы после сеанса ГД. Можно также предположить, что в генезе увеличения значений колебаний интервала Q—T могут играть роль нарушения микроциркуляции или локальный дисбаланс автономной нервной системы, помимо автономного дисбаланса на системном уровне. Литературные сведения о росте риска угрожающих жизни желудочковых тахиаритмий и внезапной смерти при критическом значении дисперсии Q—Tc disp 80 мс и более характерны для больных с острым трансмуральным осложненным инфарктом миокарда передней локализации [2]. Соответственно, показатели интервала Q—T у диализных больных с ИБС, но без острого инфаркта миокарда в период обследования, а также без наличия инфаркта миокарда в прошлом, будут значительно меньше.

Более распространенным объяснением патофизиологического механизма развития увеличения колебаний интервала Q—T у диализных больных является влияние нарушенного дисбаланса автономной нервной системы на гетерогенность рефрактерного периода в миокарде. Симпатическая иннервация миокарда не гомогенна. Преобладание парасимпатических влияний у большинства диализных больных можно объяснить широким использованием в качестве гипотензивной терапии β-блокаторов, которые также способствует уменьшению колебаний интервала Q—T.

Литературные данные подтверждают эффект использования β-блокаторов с целью снижения колебаний интервала Q—T и предупреждения риска развития аритмий [4, 10]. При этом нельзя исключить, что использование β-блокаторов для длительного лечения, с одной стороны, позволяет предотвратить реализацию аритмогенного субстрата за счет угнетения тонуса симпатической нервной системы, а с другой стороны, способствует выравниванию негомогенности реполяризации за счет меньшего укорочения Q—Tc min.

К факторам риска увеличения колебаний интервала Q—T и, соответственно, к факторам риска развития аритмий относится ГЛЖ. Приводятся данные, подтверждающие взаимосвязь между ИМЛЖ и значениями интервала Q—T [8, 9].

У диализных больных поражение миокарда обусловлено многими причинами, включая АГ, ГЛЖ, прогрессирующий атеросклероз, метаболические нарушения вследствие дисбаланса и накопления уремических токсинов, которые приводят к снижению систолической функции сердца и снижению фракции выброса, что сопровождается увеличением показателей колебаний интервала Q—T и сопряжено с ростом риска нарушений ритма по данным литературы [10].

В нашем исследовании мы не встретили ни одного случая желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков при мониторировании ЭКГ. Можно предположить, что увеличение показателей колебаний интервала Q—T приводит к возникновению угрожающих жизни желудочковых аритмий не столь часто, но служит предиктором опасности их развития. Поэтому, регистрируя повышенные значения колебаний интервала Q—T, должна присутствовать определенная настороженность в плане развития опасных желудочковых аритмий высо-

ких градаций, которые могут привести к серьезным осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы, включая внезапную кардиальную смерть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования, с нашей точки зрения, позволяют сделать выводы, что у больных, получающих лечение хроническим ГД, действительно отмечается увеличение показателей колебаний интервала Q—T, особенно в ближайшие часы после окончания процедуры. Механизм, ответственный за увеличенные показатели интервала Q—T у диализных больных, до сих пор остается спорным, а мнения противоречивы. Феномен увеличения показателей интервала Q—T после диализа может быть объяснен аритмогенным эффектом ацетатного диализа. Роль непосредственно процедуры диализа в генезе увеличения интервала Q—T окончательно не ясна и остается открытым вопрос о процедуре диализа как предикторе тяжелых аритмий и внезапной смерти.

Наиболее признанным является мнение о том, что увеличение колебаний интервала Q—T отражает негомогенную реполяризацию желудочков, на развитие которой оказывают влияние электролитные нарушения во время проведения ГД, прежде всего изменения в обмене калия, наличие ИБС, СД и ГЛЖ. Поэтому в ближайшие часы после завершения процедуры диализа увеличенные значения колебаний интервала Q—T могут предупредить об уязвимости миокарда к развитию острой ишемии у диализных больных с ИБС и опасных нарушений ритма по механизму повторного входа волны возбуждения и внезапной кардиальной смерти.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мельник М.К., Шилов А.М., Трофимов В.К. и др. Синдром удлиненного интервала Q—T (обзор литературы) // Клин. вестн.—1996.—№ 1.—С. 26–29.

2. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Увеличение дисперсии интервала Q—T электрокардиограммы у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология.—2000.—№ 8.—С. 24–29.

3. Abergel E., Tase M., Bohlander J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Am. J. Cardiol.—1995.—Vol. 75.—P. 489–503.

4. Cupisti A., Galetta F., Morelli E. et al. Effect of hemodialysis on the dispersion of the Q—Tc interval // Nephron.—1998.—Vol. 78, № 4.—P. 429–432.

5. Jassal S.V., Coulshed S.J., Douglas J.F. et al. Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis.—1997.—Vol. 30, № 2.—P. 219–223.

6. Devereux R.B., Alonso D.R. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol.—1986.—Vol. 57.—P. 450–458.

7. Devereux R.B., Reicheck N. Echocardiographic left ventricular mass in man // Am. J. Cardiol.—1997.—Vol. 55.—P. 613–618.

8. Mayet J., Shahi M., McGrath K. et al. Left ventricular hypertrophy and Q—T dispersion in hypertension // Hypertension.—1996.—Vol. 28.—P. 791–796.

9. Morris S.T., Galiatsou E., Stewart G.A. et al. Q—T dispersion before and after hemodialysis // J. Am. Society Nephrol.—1999.—Vol. 10, № 1.—P. 160–163.

10. Suzuki R., Tsumara K., Inoue T. et al. Q—T interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis // Clinic. Nephrol.—1998.—Vol. 49, № 4.—P. 240–244.

11. Wei K., Dorian P., Newman D., Langer A. Association between Q—T dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus // J. Am. Coll. Cardiol.—1995.—Vol. 26.—P. 859–863.

Поступила в редакцию 19.06.2000 г.