

© С.Л.Морозов, В.В.Длин, Н.Б.Гусева, Е.Г.Агапов, 2016
УДК 616.62 – 008.222 – 08 – 053.32

С.Л. Морозов¹, В.В. Длин¹, Н.Б. Гусева^{2,3}, Е.Г. Агапов¹

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МОНОСИМПТОМНОГО ЭНУРЕЗА У ДЕТЕЙ

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ²Научно-исследовательский институт хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ³Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

S.L. Morozov, V.V. Dlin, N.B. Guseva, E.G. Agapov

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF MONOSYMPTOMATIC ENURESIS IN CHILDREN

¹Scientific research clinical Veltishev Institute of pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, ²Scientific research Institute of pediatric surgery Pirogov Russian National Research Medical University, ³Children's city clinical hospital №9 Moscow Russia

РЕФЕРАТ

В статье приведен обзор современных подходов лечения энуреза у детей, которые разработаны Международным обществом по удержанию мочи (ICCS). В статье рассматриваются основные звенья патогенеза, особенности клинической картины и алгоритм диагностики первичного энуреза у детей. Подробно рассматриваются принципы терапии, в том числе и с точки зрения патогенеза.

Ключевые слова: дети, энурез, десмопресин, nocturia, ICCS.

ABSTRACT

The article provides an overview of modern approaches of treatment of enuresis in children, developed the International Children's Continenence Society (ICCS). The article considers the main stages of pathogenesis, clinical features and diagnostic algorithm of primary enuresis in children. Detail the principles of therapy, including from the point of view of pathogenesis.

Key words: children, enuresis, desmopressin, nocturia, ICCS.

На протяжении многих веков проблема энуреза и подходов к лечению менялась, но лечение энуреза, с точки зрения патогенеза, стало рассматриваться только в последние годы.

Исторические описания ночного недержания мочи датируются 1500 годом до н.э. Исследователями того времени отмечен тот факт, что недержание мочи было большой социальной проблемой. На протяжении всей истории дети подвергались различным ритуальным процедурам, некоторые из которых, возможно, были вызваны психическими расстройствами [1].

Однако и в настоящее время, когда выработаны подходы к лечению энуреза различной этиологии, остро стоит социальная адаптация детей с нарушениями мочеиспускания. Анализ данных проведенных исследований свидетельствует о том, что зачастую эмоциональные и поведенческие пробле-

мы, невротизация личности являются следствием длительного течения заболевания, а процент детей с первичными социально-психологическими проблемами относительно невелик. Нередко дети страдают не столько от основного заболевания, сколько от последствий и затруднений, связанных с ним: смущение, разочарование, беспокойство, раздражение, страх запаха [2]. Ребенок достаточно часто подвергается насмешкам сверстников, упрекам и даже наказаниям родителей, что приводит к потере уверенности в себе, заостряет его внимание на болезни [3]. Ребенок боится ночевать вне дома, старается избегать поездок в лагерь, путешествий. Болезненное восприятие себя в социуме способствует дальнейшей невротизации личности, нарушению социальной адаптации, возникновению эмоциональных и невротических расстройств: заикания, тикоидных гиперкинезов. Сложность состоит в том, что даже после прекращения энуреза психологические отклонения могут сохраняться еще достаточно долго [4].

Энурез – это непроизвольное мочеиспускание

Морозов С.Л. 125412, Москва, ул.Талдомская, д.2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Тел.: (495) 483-21-92, E-mail: msr@list.ru

у лиц, достигших того возраста, когда должен осуществляться волевой контроль эвакуаторной функции мочевого пузыря. Возможность подобного контроля отличает так называемый зрелый тип мочеиспускания, который формируется у ребёнка к 4–6 годам. Дети с энурезом требуют внимания на протяжении длительного времени, поскольку сложно сразу дифференцировать первичный энурез и гиперактивный мочевой пузырь.

Большинство детей, страдающих ночным энурезом, имеют отягощенный семейный анамнез. Результаты наблюдений специалистов Американской Психиатрической Ассоциации свидетельствуют о том, что у 50–75% детей с энурезом удаётся выявить близкого биологического родственника (в первом колене) с той же проблемой (у 56% это отец, у 36% – мать, у 40% – брат или сестра) [1]. Если один из родителей страдал ночным энурезом, то вероятность возникновения этой проблемы у ребенка составляет 40–50%, если оба родителя, то достигает 70–80%. Если у одного из однояйцевых близнецов имеется энурез, то вероятность его появления у второго близнеца равна 68% (у разнояйцевых близнецов аналогичный показатель несколько ниже). Считается, что наследование происходит по аутосомно-доминантному типу, при этом в различных генетических исследованиях источником ответственного гена указываются определенные пары хромосом [5].

Современные методы лечения и их обоснование. На рис. 1 показаны различные системы и органы, воздействие на которые на сегодня используются для лечения энуреза:

- воздействие на поведенческие реакции, Alarm-терапия и центральную нервную систему – расстройства сна;

- терапия, направленная на состояние детрузора или сфинктерного аппарата мочевого пузыря;

- лечение, направленное на лечение ночной полиурии.

С клинической точки зрения, все три вышеописанных подхода используются для лечения энуреза в настоящее время. В 2011 году группа экспертов

Международного общества по вопросам удержания мочи (ICCS) разработала последовательность лечебных мероприятий, применяемых для терапии энуреза (www.i-c-s-s.org).

Пошаговое лечение может быть представлено следующим образом:

1-й шаг – поведенческая терапия;

2-й шаг – Alarm-терапия (при отсутствии ночной полиурии);

3-й шаг – фармакотерапия.

Поведенческая терапия. Основная помощь на этом этапе заключается в информировании семьи и самого ребенка о соблюдении режима дня и, особенно, питьевого режима. При выявлении нарушения режима питья и мочеиспусканий, носящий поведенческий и ситуационный характер, требуется коррекция этих нарушений до проведения любых видов медикаментозного лечения под контролем педиатра. Питьевой режим надо организовать так, чтобы прием жидкости распределялся равномерно в течение дня и с ограничением в вечернее время. Такая терапия требует поддержки родителей, желания ребенка, терпения и времени [6].

Принципами питьевого режима и питания для детей с МНЭ являются:

- отказ от чрезмерного потребления жидкости в вечернее время;

- отказ от употребления кофеина;

- обеспечение соответствующего потребления жидкости в течение дня;

- исключение пищи с высоким содержанием белка или соли по вечерам (поскольку это вызывает повышенный диурез, обусловленный наличием в жидкости растворенных веществ) [6, 7].

Необходимо объяснить ребенку и родителям как правильно опорожнять мочевой пузырь и следить за частотой стула. Нельзя добиться хорошего результата, если у ребенка нет регулярного стула. Полезно продолжать вести дневник регистрации частоты мочеиспусканий и эпизодов энуреза, а также частоты и времени дефекации. Эффективность лечения контролируется врачом каждые 1–3 мес [6].

Alarm-терапия. В начале 1950-х годов с по-



Рис. 1. Органы мишени, используемые для лечения энуреза.

мощью электроэнцефалографии стало возможным осуществлять контроль сна у детей с ночным энурезом. Первые результаты показали, что ночное недержание мочи происходит во время «Быстрой фазы сна». Однако в конце 1960-х годов на основе крупных исследований по этой теме R.J. Broughton была предложена новая теория, что ночное недержание мочи возникает только в глубокой фазе сна, в этот период пациенты не в силах проснуться самостоятельно, позже, в начале 1980-х годов исследователи E.J. Mikkelsen и J.L. Rapoport показали, что ночное недержание мочи не зависит от фаз сна и может происходить как в фазу «поверхностного», так и «глубокого» сна. В настоящее время установлено, что надсегментарная дисфункция, незрелость вегетативной нервной системы – наиболее часто выявляемые патогенетические факторы неконтролируемого опорожнения мочевого пузыря в ночное время [8, 9].

В работах Н.Б. Гусевой и соавт. показано увеличение доли детей с незрелым типом мочеиспускания на 28% в сообществе пациентов с энурезом при анализе обращаемости в Центр урологии–андрологии и патологии тазовых органов с 2004 по 2014 г. [10].

Таким образом, для активации рефлекторной дуги, закрепления поведенческой реакции: мочевой пузырь – сигнал – пробуждение – управляемое мочеиспускание требуются специализированные методы лечения. В этой связи на начальном этапе коррекции произвольного мочеиспускания у детей с незрелым типом мочеиспускания абсолютным показанием является энурезный будильник [6, 11].

Сигнальная терапия (Alarm-therapy). Этот метод лечения распространен широко, применяется в других странах, но пока не нашел большого распространения в России в связи с отсутствием отечественной аппаратуры. Энурезный будильник относится к группе медицинского оборудования длительного пользования (Durable Medical Equipment) [6,12]. Сигнал на такого рода устройствах бывает нескольких видов:

- устройство, закрепляемое на одежде;
- беспроводная сигнализация;
- сигнализирующий коврик.

Сигнал может быть звуковой, световой и вибрация. Будильник любого типа состоит из двух компонентов: датчик влажности и собственно будильник. Единственная реакция пациента, которую стимулирует будильник в ответ на наполнение мочевого пузыря, – проснуться и осуществить управляемый акт мочеиспускания. Сигнал будильника раздается

в момент попадания первой капли мочи на белье. Особенно хороший эффект этот вид лечения дает в семьях с устойчивой мотивацией не только у ребенка, но и у родителей [6,12].

Показанием к применению энурезного будильника является моносимптомный ночной энурез. Но на самом деле энурез во время сна у ребенка часто является и симптомом гиперактивного мочевого пузыря.

Устройство разработано с единственной целью – активации рефлекторной связи: полный мочевой пузырь–пробуждение. Для закрепления этой модели поведения будильник следует использовать не менее 6 мес. Будильник, как метод физиологической коррекции, а не заместительной терапии требует ежедневного контроля эпизодов энуреза, соблюдения режима потребления жидкости и мочеиспусканий. Учитывая незрелость мочеиспускания, когнитивную недостаточность у детей с энурезом, следует выработать динамический стереотип поведения. Для этих целей следует рекомендовать 3 раза в месяц регистрировать дневник мочеиспусканий за 2–3 произвольно выбранных дня [6, 12].

Опыт применения энурезных будильников в различных странах был обобщен Комитетом экспертов ICCS в 2011 г., что нашло свое отражение в разработке стандартов использования данного метода в общей стратегии лечения расстройств мочеиспускания у детей. Неэффективным применение будильника признается в случае сохранения количества эпизодов энуреза в прежнем объеме или сокращения менее 15% через 6 мес непрерывного использования. В таком случае требуется углубленное лабораторное, уродинамическое и эхографическое исследование с последующим переходом к фармакотерапии [6, 11, 12].

Фармакотерапия. При первичном энурезе пациент первых лет жизни не имеет длительных (3–6 мес) периодов, когда бы он просыпался сухим, т.е. энурез наблюдается с рождения. При этом отсутствуют симптомы органического или психоэмоционального характера. В большинстве случаев первичный энурез наблюдается только ночью [7, 8, 13].

Моносимптомный ночной энурез определяется как недержание мочи исключительно в ночное время (при отсутствии его днем) с нарушением частоты и характера мочеиспусканий [14, 15].

В качестве одного из основных механизмов патогенеза первичного ночного энуреза в последние годы рассматриваются нарушения ритма секреции антидиуретического гормона (АДГ) нейрогипофиза. АДГ синтезируется в гипоталамусе и, воз-

действуя на V1-рецепторы в сосудах и кишечнике, вызывает их сокращение. Кроме того, АДГ воздействует на V2-рецепторы в почках, уменьшая образование мочи, концентрирует мочу [7, 16, 17].

Доказано, что у человека в норме преобладает дневной ритм выделения мочи, демонстрирующий обратную связь с ее осмолярностью. В ночные часы секреция эндогенного вазопрессина увеличивается и, соответственно, повышается осмолярность мочи. Нарушение циркадного ритма секреции вазопрессина и снижение его выброса в ночные часы приводят к полиурии с образованием большого количества неконцентрированной мочи, что, в свою очередь, ведет к переполнению мочевого пузыря и непроизвольному мочеиспусканию, причем число подобных случаев среди пациентов с ночным энурезом достигает 25–100% [16–17] (рис. 2). Поскольку показатели секреции вазопрессина у детей меняются с возрастом и достигают значений, близких к таковым у взрослых, примерно к 12 годам, можно предположить, что нарушения циркадного ритма секреции вазопрессина у детей с ночным энурезом являются отражением скорее задержки темпов созревания ЦНС, нежели патологического процесса [16, 17].

Критерии диагностики моносимптомного энуреза [7, 14–17]:

- ночной энурез с рождения;
- никтурия;
- вечерняя полидипсия;
- снижение осмотического концентрирования в ночной порции мочи;
- наличие энуреза у родственников в детстве.

При обследовании детей необходимо обращать внимание на наличие вечерней полидипсии, ночной полиурии (в пробе Зимницкого определяется никтурия). Для моносимптомного (МНЭ) энуреза характерно снижение осмотического концентрирования в ночной порции мочи, поэтому у этих детей сравнивают осмолярность мочи дневной порции (с 600 до 1800) и ночной (с 1800 до 600). При МНЭ

осмолярность ночной порции мочи равна или ниже осмолярности дневной порции мочи [6,17].

В основе базовой терапии МНЭ лежит десмопрессин – аналог антидиуретического гормона. В России используются как таблетированная форма десмопрессина – таблетки 0,2–0,4 мг, так и подъязычные таблетки (дозировки: 60–120–240 мкг). При этом применение подъязычных таблеток десмопрессина позволяет добиться хорошего лечебного эффекта при меньшей дозе активного вещества [7, 6, 18]

Рекомендуемая схема лечения: 3 мес 120 мкг в виде подъязычных таблеток 1 раз в сутки перед сном, в случае необходимости дозу можно увеличить до 240 мкг, две таблетки по 120 мкг на ночь перед сном. Таблетку помещают под язык, где происходит ее быстрое растворение, запивать подъязычную таблетку водой не нужно. Доза не зависит ни от массы тела, ни от возраста ребенка. Врач обычно начинает с меньшей дозы, а затем постепенно повышает ее, добиваясь хорошего эффекта. Длительность лечения (отсчет ее начинается с появления «сухих» ночей) составляет 3–6 мес. Циклы лечения могут повторяться несколько раз – до тех пор, пока сохраняются симптомы. Согласно проведенным клиническим исследованиям и опыту применения в амбулаторной практике, препарат отлично принят маленькими пациентами и обеспечивает высокую приверженность лечению. Очевидно, что причиной благоприятного эффекта десмопрессина при МНЭ является его антидиуретическая активность, поэтому ночная полиурия при нормальной резервуарной функции мочевого пузыря – предиктор положительного терапевтического эффекта [6, 18].

Десмопрессин является препаратом с различными сторонами действия и низким риском осложнений, но необходимо помнить о таком серьезном побочном явлении при лечении, как гипонатриемия, которое может появиться при нарушении в использовании препарата.

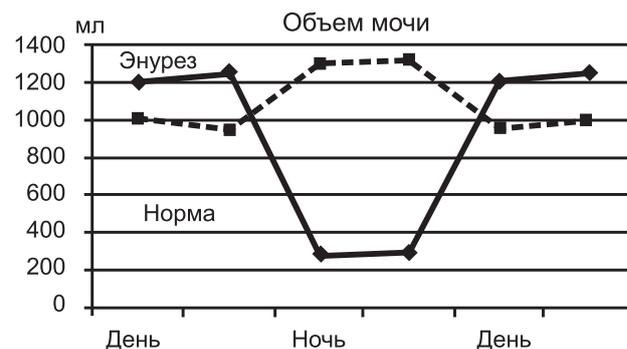
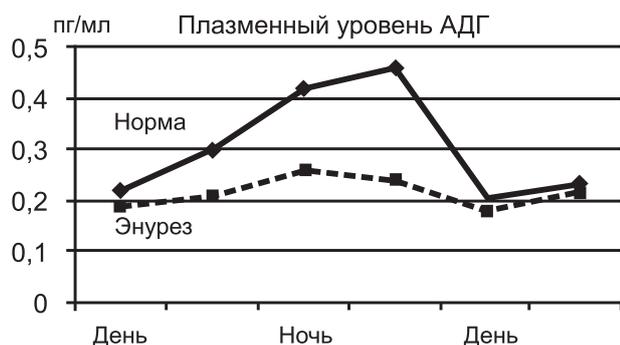


Рис. 2. Циркадный ритм секреции АДГ и диуреза.

Основные принципы приема десмопрессина:

- препарат следует принимать за 1 ч до последнего мочеиспускания перед сном для своевременного накопления мочи повышенной концентрации;
- потребление жидкости следует ограничить за 1 ч до приема десмопрессина и в течение 8 ч после него для обеспечения оптимальной концентрационной способности и реакции на лечение, а также для снижения риска гипонатриемии/водной интоксикации [6].

Таким образом, схема лечения детей с моносимптомный энурезом логична, проста в применении. Применение такого подхода к лечению детей доступно врачам-педиатрам медицинских учреждений любого уровня.

Но нельзя забывать о том, что недержание мочи во время сна часто бывает одним из проявлений синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Этот клинический синдром включает ургентное мочеиспускание и/или ургентное недержание мочи в сочетании с учащенным мочеиспусканием и (часто! до 7% наблюдений) ноктурией.

До настоящего времени, несмотря на публикацию международного стандарта и клинических рекомендаций, у специалистов нет единого подхода к ведению больных с расстройствами мочеиспускания. Вопросы возникают уже на этапе правильного формирования диагноза. В этой связи правильным будет привлечение к обследованию ребенка с энурезом специалистов: уролога, невролога, психолога.

При резистентности к базовым рекомендованным методам лечения в течение 3 мес пациента необходимо направить в специализированные урологические центры или отделения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Van Herzeele C, De Bruyne P, De Bruyne E et al. Challenging factors for enuresis treatment: Psychological problems and non-adherence. *J Pediatr Urol* 2015; 11(6):308-13. doi: 10.1016.
2. Ricci JA, Baggish JS, Hunt TL et al. Coping strategies and health care-seeking behavior in a US national sample of adults with symptoms suggestive of overactive bladder. *Clin Ther* 2001; 23: 1245-1259
3. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z et al. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU Int* 2006; 97: 96-100
4. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA et al. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000; 6: 11: 580-590
5. Игнат'ев РО, Гусева НБ. Дифференциальная диагностика первичного ночного энуреза и других видов недержания мочи у детей и эффективность их лечения десмопрессином. *Вопр практ педиатрии* 2007; 2(5): 108-112 [Ignat'ev RO, Guseva NB. Diferencial'naja diagnostika pervichnogo nochnogo jenureza i drugih vidov nederzhanija mochi u detej i jeffektivnost' ih lechenija desmopressinom. *Voprosy prakticheskoj pediatrii* 2007; 2(5): 108-112].
6. Гусева НБ, Длин ВВ, Корсунский АА. Расстройство мочеиспускания у детей и подростков: принципы диагностики и лечения. *Оверлей, М.*, 2015: 96 [Guseva NB, Dlin VV, Korsunskij AA. Rasstrojstvo mocheispuskanija u detej i podrostkov: principy diagnostiki i lechenija. *Overlej, M.*, 2015: 96].
7. Эрман МВ. Энурез. *Часть I Детская медицина Северо-Запада* 2012; 3 (1): 71-74 [Jerman MV. Jenurez. *Chast' I Detskaja medicina Severo-Zapada* 2012; 3. (1): 71-74]
8. Vande J, Rtitig S, Bauer S at all. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr* 2012 June; 171(6): 971-983
9. John M, Chad M, Osama Al-Omar. Nocturnal enuresis: A topic review and institution experience. *Avicenna J Med* 2014 Oct-Dec; 4(4): 77-86
10. Гусева НБ, Длин ВВ, Корсунский АА и др. Ноктурия как симптом гиперактивного мочевого пузыря у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015; 94(3):175-181 [Guseva NB, Dlin VV, Korsunskij AA i dr. Nokturiya kak simptom giperaktivnogo mochevogo puzyrja u detej. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2015; 94(3):175-181]
11. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD 002911
12. Kiddoo D. Nocturnal enuresis: non-pharmacological treatments. *BMJ Clin Evid* 2015; 13:2015
13. Вишневикий ЕЛ, Заваденко НН, Казанская ИВ и др. Лечение первичного ночного энуреза у детей с позиций доказательной медицины. Методическое пособие для врачей педиатрических специальностей. Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. М., 2002: 27 [Vishnevskij EL, Zavadenko NN, Kazanskaja IV i dr. Lechenie pervichnogo nochnogo jenureza u detej s pozicij dokazatel'noj mediciny. Metodicheskoe posobie dlja vrachej pediatricheskih special'nostej. Sojuz pediatrov Rossii, Mezhdunarodnyj fond ohrany zdorov'ja materi i rebenka. M 2002: 27]
14. Казанская ИВ, Отпущенкова ТВ. Энурез: классификация, причины, диагностика и лечение. *Вопр соврем педиатрии* 2003; 2 (6): 58-66 [Kazanskaja IV, Otpushhenkova TV. Jenurez: klassifikacija, prichiny, diagnostika i lechenie. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2003; 2(6): 58-66]
15. Gomes MM, Teixeira J, Freitas J at al. Nocturnal enuresis in children from 5 to 10 years of a personalized health care unit of Portugal's north zone. *Aten Primaria* 2015; 3:S0212-6567(15): 274-277
16. Kim JM, Park JW, Lee CS. Evaluation of nocturnal bladder capacity and nocturnal urine volume in nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol* 2014; 10(3):559-563
17. Kim JM. Diagnostic value of functional bladder capacity, urine osmolality, and daytime storage symptoms for severity of nocturnal enuresis. *Korean J Urol* 2012; 53(2):114-119
18. Гусева НБ, Меновщикова ЛБ, Зоркин СН и др. Принципы первичной диагностики моносимптомного неорганического энуреза у детей и эффективность его лечения десмопрессином (минирином). *Педиатрия. Журн им. Г.Н. Сперанского* 2011; 90(3): 44-49 [Guseva NB, Menovshhikova LB, Zorkin SN i dr. Principy pervichnoj diagnostiki monosimptomnogo neorganicheskogo jenureza u detej i jeffektivnost' ego lechenija desmopressinom (minirinom). *zh. Pediatrija* 2011; 90(3): 44-49]

Сведения об авторах:

Морозов Сергей Леонидович
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, отделение наследственных и приобретенных болезней почек, научный сотрудник. Тел.: (495) 4832192, E-mail: mser@list.ru
Morozov Sergey Leonidovich
Affiliations: Russia 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2. Scientific research clinical Institute of Pediatrics named after academician Y. E. Veltishev Pirogov Russian National Research Medical

University, Department of inherited and acquired kidney diseases, research associate. Phone: (495) 4832192, E-mail: mser@list.ru

Длин Владимир Викторович
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук профессор, руководитель отделения наследственных и приобретенных болезней почек.

Dlin Vladimir. V.

Affiliations: Scientific research clinical Institute of Pediatrics named after academician Y. E. Veltishev Pirogov Russian National Research Medical University, Department of inherited and acquired kidney diseases, research associate., MD, Prof., head of the Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys.

Агапов Евгений Геннадиевич

125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, кандидат медицинских наук, начальник отдела оказания медицинской помощи.

Agapov Evgenii G.

Affiliations: Scientific research clinical Institute of Pediatrics named after academician Y. E. Veltishev Pirogov Russian National Research Medical University, Department of inherited and acquired kidney diseases, research associate., PhD, head of the division of medical assistance.

Гусева Наталия Борисовна

Научно-исследовательский институт хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова; «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, руководитель городского центра патологии мочеиспускания. Guseva Natalia B.

Affiliations: Scientific research Institute of pediatric surgery Pirogov Russian National Research Medical University; Children's city clinical hospital №9. G. N. Speransky Department of health of Moscow, MD, head of the city center pathology urination.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 17.01.2016 г.

Принята в печать: 18.03.2016 г.