

# ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

## ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

В статье представлен обзор современных европейских и отечественных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности у больных хроническим панкреатитом (ХП). Результаты собственных сравнительных исследований по лечению внешнесекреторной недостаточности у 55 больных ХП подтверждают целесообразность использования рекомендованных доз современных микрокапсулированных полиферментных препаратов, т. к. при этом наблюдается не только редукция клинической картины, но и нормализация нутритивного статуса пациентов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что оптимальным способом оценки эффективности заместительной ферментной терапии является нормализация антропометрических и биохимических параметров нутритивного статуса.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия, нутритивный статус.

O.N. MINUSHKIN, L.V. MASLOVSKY, A.E. EVSIKOV, A.M. CHEBOTAREVA

Central State Medical Academy, Federal State Budgetary Institution of Administrative Affairs of the President of the Russian Federation

### PRACTICAL USE OF MODERN GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

The article presents a review of current European and Russian guidelines on diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis. Results of our own comparative study on treatment of 55 chronic pancreatitis patients with low and adequate doses of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) confirm the need for usage of recommended doses of modern micronized polyenzyme drugs since it improves both clinical manifestation and nutritional status in such patients unlike the lower doses. Our research findings show that the optimal criterium for PERT efficacy assessment is the normalization of antropometric and biochemical nutritional markers.

**Keywords:** chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic enzyme replacement therapy, nutritional status.

В феврале 2017 г. были представлены положения Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП). Целями этого согласительного документа, подготовленного по инициативе российского «Панкреатологического клуба», явились выявление и консолидация мнений ведущих отечественных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, педиатров) по актуальным вопросам диагностики и лечения ХП [1].

В марте 2017 г. также были опубликованы панъевропейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП, основанные на принципах доказательной медицины. К участию в их разработке, которая длилась 3 года, были привлечены ведущие специалисты из разных стран Европы. Двенадцать междисциплинарных групп представили систематические обзоры научной литературы по вопросам этиологии ХП, инструментальной диагностики с помощью методов визуализации, диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ), хирургического, медикаментозного и эндоскопического лечения; лечения псевдокист поджелу-

дочной железы (ПЖ), панкреатической боли, мальнутриции и питания, панкреатогенного сахарного диабета, естественного течения болезни и качества жизни [2].

Следует отметить, что те и другие рекомендации, построенные на основании современных научных данных, близки по основным положениям. Так, в разделе Российского консенсуса, посвященного диагностике ВСНПЖ, даны следующие рекомендации:

1. В клинической практике для выявления ВСНПЖ следует использовать определение панкреатической эластазы в кале, потому что этот тест наиболее доступен.
2. После постановки диагноза ХП следует провести исследование экзокринной функции ПЖ.
3. Прогрессирование или появление новых симптомов, которые могут быть связаны с экзокринной недостаточностью ПЖ, являются основанием для повторного исследования ее экзокринной функции, если предыдущие данные не отличались от нормы.
4. У больных сахарным диабетом повышен риск развития ВСНПЖ, поэтому при наличии клинических признаков следует провести функциональные тесты.

Европейские рекомендации, отвечая на вопрос «Какой анализ/исследование показаны для диагностики ВСНПЖ в клинической практике?», указывают следующее: «В клинических условиях необходимо проводить неинвазивное функциональное исследование ПЖ. Анализ на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1) является широкодоступным, а дыхательный тест с использованием 13С-смешанных триглицеридов (13С-СТГ-ДТ) представляется альтернативным вариантом обследования. Применение МРХПГ с секретинном может также использоваться в качестве метода диагностики ВСНПЖ, однако данная методика обеспечивает только полуколичественные данные». Таким образом, на первые позиции в диагностике ВСНПЖ в повседневной практике выдвигается определение панкреатической эластазы в кале.

Подходы к медикаментозной коррекции ВСНПЖ также практически идентичны: показанием к проведению заместительной ферментной терапии (ЗФТ) являются клинические симптомы или лабораторные признаки мальабсорбции. Для выявления признаков мальнутриции рекомендуется провести соответствующую оценку питания. Классическим показанием для ЗФТ считается стеаторея с экскрецией жира с калом на уровне > 15 г/день. Однако количественное определение жиров в кале часто не проводится. Поэтому показаниями к ЗФТ также являются патологические результаты функционального исследования ПЖ в сочетании с клиническими признаками мальабсорбции или антропометрическими и (или) биохимическими признаками мальнутриции. К таким признакам относят: потерю веса, диарею, выраженный метеоризм, а также боли в животе. Низкие значения наиболее распространенных маркеров нутритивной недостаточности (жирорастворимые витамины, преальбумин, ретинолсвязывающий белок и магний) также являются показаниями к назначению ЗФТ. В качестве других параметров клинической оценки нутритивного статуса могут быть использованы: масса тела, ИМТ, окружность плеча, уровень холестерина, уровень лимфоцитов, мышечная сила кисти (сжатие в кулак), симптомы специфического нутритивного дефицита (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии).

**Показаниями к проведению заместительной ферментной терапии являются клинические симптомы или лабораторные признаки мальабсорбции. Для выявления признаков мальнутриции рекомендуется провести соответствующую оценку питания**

К препаратам выбора для лечения ВСНПЖ отнесены микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размер – до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет немного меньше. Небольшие отличия наблюдаются в отношении рекомендованной дозы липазы: по европейским рекомендациям, для начальной терапии необходимо

использовать 40–50 тыс. ЕД с основными приемами пищи и половину этой дозы – в промежуточный прием пищи. Отечественные рекомендации предлагают 25–40 тыс. ЕД на основной прием и 10–20 тыс. ЕД на перекусы с ремаркой, что речь идет о минимальных дозах.

**К препаратам выбора для лечения ВСНПЖ отнесены микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размер – до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет немного меньше**

Для оценки эффективности ЗФТ предлагается определение динамики симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, потеря веса, метеоризм), и параметров нутритивного статуса пациентов (антропометрических и биохимических). В отечественных рекомендациях для оценки эффективности предлагается использовать клинические показатели: увеличение массы тела, нормализацию витаминного статуса, прекращение абдоминальных симптомов. Анализ приведенных данных говорит об идентичности российских и европейских подходов как в диагностике, так и в лечении ВСНПЖ у больных ХП.

Вместе с тем обзор *реальных* практических рекомендаций, даваемых больным ХП с ВСНПЖ в поликлиниках или стационарах врачами разных специальностей (терапевтами, хирургами, реже – гастроэнтерологами), свидетельствует о том, что указанные выше положения о необходимых дозах полиферментных препаратов далеко не всегда соблюдаются. Нередко можно встретить рекомендации с указанием суточной дозы полиферментного препарата 30–60 тыс. ЕД по липазной активности. Бытует мнение как среди больных, так и, к сожалению, среди отдельных врачей об ухудшении работы ПЖ при терапии адекватными (100–150 тыс. ЕД) дозами современных полиферментных препаратов. Другой причиной несоблюдения последних рекомендаций может выступать высокая стоимость микрокапсулированных препаратов панкреатина.

**Целью** настоящего исследования явилось сравнение эффективности ЗФТ микрокапсулированными полиферментными препаратами у больных ХП с ВСНПЖ при использовании адекватных и низких доз. **1-я группа** состояла из 40 пациентов с ХП и ВСНПЖ, доказанной результатами фекального эластазного теста, получавших ЗФТ в дозе 100–150 тыс. ЕД по липазной активности в зависимости от степени ЭНПЖ. 20 из них принимали панкреатин с минимальной активностью липазы 25 тыс. ЕД, 20 – панкреатин с ферментативной активностью липазы 36 тыс. ЕД. **2-я группа** состояла из 15 пациентов с ХП с ВСНПЖ, которые по разным причинам (невозможность или нежелание, существующие рекомендации других врачей) получали ЗФТ в произвольной дозе – от 10 тыс. до 25 тыс. ЕД по липазной активности на прием пищи, средняя доза составила 14 тыс. ЕД на прием пищи. Из них

**Таблица 1. Данные о пациентах исследуемых групп с ХП и ВСНПЖ**

	1-я группа	2-я группа
Количество больных	40	15
Средний возраст, лет	54,9 ± 13,8	54,7 ± 14,0
Количество мужчин	24 (60%)	9 (60%)
Количество женщин	16 (40%)	6 (40%)

**Таблица 2. Клинико-anamnestические данные больных исследуемых групп**

		1-я группа	2-я группа
Количество больных		40	15
Продолжительность заболевания, лет		4,1 ± 7,2	2,9 ± 3,9
Употребление алкоголя		24 (60%)	8 (53%)
Курение		18 (45%)	7 (47%)
Осложнения ХП	Вирсунгоэктазия	7 (17,5%)	8 (53%)
	Псевдокисты ПЖ	11 (27,5%)	7 (47%)
	Вирсунголитиаз	2 (5%)	2 (13%)
	Инфильтраты	2 (5%)	2 (13%)
	Фиброз ПЖ	7 (17,5%)	1 (7%)
	Кальцификация ПЖ	5 (12,5%)	3 (20%)
Этиология заболевания	Алкогольный	25 (62,5%)	7 (47%)
	Билиарный	5 (12,5%)	4 (27%)
	Идиопатический	8 (20%)	4 (27%)
	Резекция ПЖ	2 (5%)	0 (0%)
Сопутствующая патология	Язвенная болезнь 12-перстной кишки	4 (10%)	0 (0%)
	Язвенная болезнь желудка	2 (5%)	0 (0%)
	Хронический алиментарный гепатит	6 (15%)	2 (13%)
	Холецистэктомия в анамнезе	7 (17,5%)	0 (0%)
	Желчнокаменная болезнь	2 (5%)	3 (20%)
	Хронический холецистит	1 (2,5%)	2 (13%)
	Сахарный диабет	8 (20%)	3 (20%)

2 пациента принимали Креон по 25 тыс. ЕД, 3 пациента – Эрмиталь по 20 тыс. ЕД, 4 пациента – Креон по 10 тыс. ЕД, 3 пациента – Микразим по 10 тыс. ЕД, 3 пациента – Мезим форте по 10 тыс. ЕД. Период наблюдения за больными составлял 3 мес. Общие данные представлены в *таблице 1*.

Обследование больных состояло в сборе жалоб и анамнеза, физикальном осмотре, регистрации антропо-

метрических показателей (рост, вес). Оценка клинических симптомов проводилась по 5-балльной шкале: 1 балл – симптом отсутствует, 2 балла – выраженность симптома слабая (можно не замечать), 3 балла – выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон), 4 балла – выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон), 5 баллов – выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых); изучали клинические и биохимические анализы крови, проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Определение фекальной эластазы-1 проводилось методом иммуноферментного анализа (однократно в начале исследования). Результаты исследования со значениями выше 200 мкг/г кала считались нормальными, при значениях от 100 до 200 мкг/г кала фиксировалась умеренная степень ВСНПЖ, при значениях ниже 100 мкг/г кала – выраженная степень ВСНПЖ.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10. Для анализа параметрических данных использовался критерий Стьюдента, для непараметрических – критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия со значениями  $p \leq 0,05$ .

Характеристики исследуемых больных представлены в *таблице 2*.

Оценка ряда параметров нутритивного статуса представлена в *таблице 3*.

Как продемонстрировано в *таблице 3*, достоверных различий в изучаемых параметрах нутритивного статуса до лечения не наблюдали.

Сравнение клинической эффективности представлено в *таблицах 4 и 5*.

Из *таблицы 4* видно, что 2-я группа характеризуется менее выраженной динамикой в отношении практически всех симптомов.

Интенсивность симптомов до и после лечения представлена в *таблице 5*.

**Таблица 3. Исходные параметры нутритивного статуса больных исследуемых групп**

Параметры	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 15)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	22,2 ± 3,5	20,4 ± 2,8
Гемоглобин (г/л)	130,8 ± 19,9	128,5 ± 18,2
Абсолютное число лимфоцитов	2,14 ± 1,3	2,0 ± 0,7
Холестерин (ммоль/л)	4,7 ± 1,43	4,75 ± 1,7
ЛПВП (ммоль/л)	1,25 ± 0,36	1,2 ± 0,5
Триглицериды (ммоль/л)	1,34 ± 0,73	1,4 ± 0,6
Общий белок (г/л)	70,5 ± 8,9	63,6 ± 16,4
Альбумин (г/л)	36,1 ± 6,7	29,8 ± 10,3
ПТИ (%)	91,7 ± 18,6	90,5 ± 19,0

**Таблица 4. Частота симптомов до и после лечения**

Параметр	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль	20 (50%)	12 (30%)	8 (53%)	5 (33%)
Изжога	6 (15%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Тошнота	4 (10%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Отрыжка	2 (5%)	1 (2,5%)	10 (67%)	8 (53%)
Тяжесть в животе	22 (55%)	12 (30%)	3 (20%)	2 (13%)
Чувство быстрого насыщения	19 (47,5%)	10 (25%)	4 (27%)	2 (13%)
Метеоризм	29 (72,5%)	13 (32,5%)	5 (33%)	3 (20%)
Учащенный стул	20 (50%)	9 (22,5%)	0	0

**Таблица 5. Интенсивность симптомов до и после лечения**

Параметр	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль	1,8 ± 0,8	1,2 ± 0,4*	1,73 ± 0,8	1,3 ± 0,5*
Изжога	1,3 ± 0,6	1*	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
Тошнота	1,1 ± 0,2	1	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
Отрыжка	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,5
Тяжесть в животе	1,9 ± 0,9	1,3 ± 0,6*	1,26 ± 0,6	1,15 ± 0,4
Чувство быстрого насыщения	1,7 ± 0,8	1,3 ± 0,4*	1,26 ± 0,5	1,15 ± 0,4
Метеоризм	2,4 ± 1,1	1,4 ± 0,6*	1,33 ± 0,5	1,23 ± 0,4
Частота стула	2,1 ± 1,2	1,3 ± 0,6*	0,77 ± 0,4	0,85 ± 0,4

\*различия достоверны по сравнению с исходным уровнем (p ≤ 0,05)

Таблица 5 демонстрирует, что в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика боли, изжоги, тяжести в животе, чувства быстрого насыщения, метеоризма и частоты стула, тогда как во 2-й группе наблюдалась достоверная положительная динамика только по выраженности боли.

Сравнение динамики показателей лабораторных исследований представлено в таблицах 6 и 7.

Из данных, представленных в таблице 6, видно, что в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика уровня гемоглобина, относительного и абсолютного количества лимфоцитов, тогда как во 2-й группе наблюдали снижение уровня эритроцитов и лейкоцитов при повышении СОЭ.

Динамика биохимического анализа крови представлена в таблице 7.

Таким образом, в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика всех исследуемых показателей,

при этом во 2-й группе достоверной положительной динамики ни по одному из них не установлено, более того, наблюдалась тенденция к снижению таких параметров, как общий белок, альбумин и ПТИ.

**Сравнение динамики ИМТ.** В 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика ИМТ: с 22,2 ± 3,5 кг/м<sup>2</sup> до 23,0 ± 3,2 кг/м<sup>2</sup> (p = 0,000004), тогда как во 2-й группе динамики не было – с 20,4 ± 2,8 кг/м<sup>2</sup> до 20,2 ± 3,3 кг/м<sup>2</sup>.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты исследования свидетельствуют о том, что использование полиферментных препаратов для лечения ВСНПЖ у больных ХП должно проводиться в дозах, предписанных современными рекомендациями. При этом наблюдаются достоверная положительная динамика симптомов и улучшение антропометрических и биохимических маркеров нутритивной недостаточности. При лечении недостаточными дозами отмечается положительная динамика клинической картины, однако изменений в

**Таблица 6. Динамика клинического анализа крови**

Показатель	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,7	4,2 ± 0,5	3,9 ± 0,6*
Гемоглобин (г/л)	130,85 ± 21,7	135,0 ± 14,9*	128,5 ± 18,2	111,1 ± 11,8
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	275,9 ± 115,1	253,8 ± 72,2	301,6 ± 77,5	441,5 ± 280,4
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	7,1 ± 3,6	6,95 ± 2,1	9,98 ± 3,6	6,8 ± 2,3*
Лимфоциты (%)	29,2 ± 8,7	33,4 ± 7,6*	21,2 ± 11,8	22,3 ± 16,8
Абсолютное число лимфоцитов (10 <sup>9</sup> /л)	2,14 ± 1,3	2,6 ± 1,1*	1,75 ± 0,9	1,65 ± 0,5
СОЭ (мм/ч)	12,4 ± 7,5	11,0 ± 6,1	15,2 ± 7,6	26,8 ± 12,9

\*различия достоверны (t-критерий для парных выборок, p ≤ 0,05)

**Таблица 7. Динамика биохимического анализа крови**

Показатель	1-я группа (n = 40)		2-я группа (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Холестерин (ммоль/л)	4,7 ± 1,43	5,1 ± 1,2*	4,75 ± 1,7	4,8 ± 1,6
ЛПВП (ммоль/л)	1,25 ± 0,36	1,4 ± 0,4*	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,5
Триглицериды (ммоль/л)	1,34 ± 0,73	1,47 ± 0,7*	1,46 ± 0,6	1,4 ± 0,7
Общий белок (г/л)	70,5 ± 8,9	72,9 ± 6,8*	63,6 ± 16,4	65,1 ± 7,7
Альбумин (г/л)	36,1 ± 6,7	40,9 ± 5,8*	29,7 ± 10,3	34,6 ± 6,3
ПТИ (%)	91,7 ± 18,6	97,4 ± 15,4*	72,6 ± 15,9	70,0 ± 17,1

\* различия достоверны (t-критерий для парных выборок, p ≤ 0,05)

показателях, характеризующих нутритивный статус, при этом не наблюдается, что свидетельствует о низкой эффективности терапии недостаточными дозами ферментных препаратов. Несмотря на то, что исчезновение клинических признаков мальабсорбции стандартно считается самым важным критерием успеха ЗФТ, было показано, что облегчение симптомов не всегда сочетается с нормализа-

цией нутритивного статуса. Недавний обзор показал, что оптимальным способом оценки эффективности ЗФТ является нормализация параметров нутритивного статуса – как антропометрических, так и биохимических [3].

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Тер. архив*, 2017, 2: 105-113. /Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Ter. Arkhiv*, 2017, 2: 105-113.
2. Matthias Lohr J, Dominguez-Munoz JE, Rosendahl J et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) United European. *Gastroenterology Journal*, 2017, 5(2): 153-199.
3. Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol*, 2015, 15: 589-397.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Минушкин Олег Николаевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, г. Москва

**Масловский Леонид Витальевич** – к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, г. Москва

**Евсиков Александр Евгеньевич** – ассистент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, г. Москва

**Чеботарева Александра Михайловна** – ассистент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, г. Москва

Рекомендован ВАК РФ

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

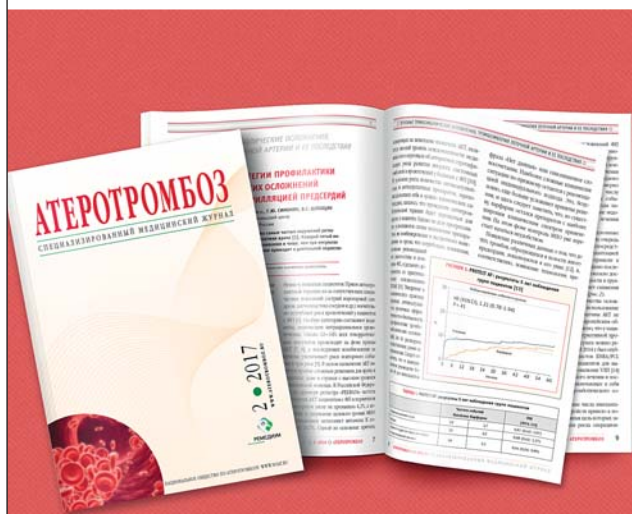
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.



Реклама

[www.aterotromboz.ru](http://www.aterotromboz.ru)

• НОВОСТИ  
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

**РЕМЕДИУМ**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)