

Н.В. Швець

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІNU ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ОСТЕОАРТРОЗ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, остеоартроз, функціональний стан нирок, ω -3-поліненасичені жирні кислоти.

Резюме. Проведено комплексне дослідження хворих із артеріальною гіпертензією та остеоартрозом з включенням в лікування ω -3-поліненасичених жирних кислот. Отримані результати при первинному візиті порівнювали із показниками осіб контрольної групи. Під впливом проведенного лікування виявлено зниження рівня ліпопротеїдів дуже низької щільнності, тригліциридів та зниження протеїнурії у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом. У пацієнтів, які отримали назначене лікування, були виявлені позитивні наслідки як у короткостроковій перспективі (гіполіпідемічний ефект), так і покращені віддалені ефекти (сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок).

Вступ

Все більш актуальною у світі стає проблема поєднаної патології. Так, зокрема у Рамковій Стратегії, опублікованій Департаментом охорони здоров'я США у 2010 році [1], вказується, що кожен четвертий житель США має поєднану патологію (артрит, астма, хронічні захворювання органів дихання, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія). Переважна більшість пацієнтів, крім наявності поєднаних захворювань внутрішніх органів, повинні вживати значну кількість лікарських засобів, значна частина з яких володіє побічними ефектами і, у свою чергу, призводить до виникнення нових і загострення існуючих захворювань.

Однією із ключових проблем поєднаної патології є ожиріння: так, за даними Національного центру статистики охорони здоров'я (2012 р.) у 2009-2010 рр. кожен п'ятий житель США страждав від ожиріння. Ожиріння вважають незалежним фактором розвитку і прогресування кардіоваскулярної патології. Експансія жирової маси в організмі часто асоціюється з присутністю маловираженого прозапального фону, котрий взаємодіє і модифікує процеси метаболізму в різних тканинах і органах, зокрема, суттєво порушує метаболізм сполучної тканини опорно-рухового апарату та сигнальні властивості інсуліну [2]. Результати епідеміологічних і клінічних досліджень демонструють залежність між порушеннями ліпідного обміну та розвитком атеросклерозу, зростанням абсолютних і відносних характеристик смертності від ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у прямій залежності від рівня загального холестерину [4], тому зменшення проя-

вів дисліпідемії на сьогодні вважається одним з ключових завдань лікування хворих на серцево-судину патологію [5]. Однією із перспективних груп лікарських засобів, які можуть бути використані як гіполіпідемічну терапію, є препарати ω -3-поліненасичених жирних кислот (ω -3-ПНЖК). При своєму високому профілі безпеки, практичній відсутності побічних проявів, вони демонструють достатній ефект на прояви дисліпідемії.

Ураження нирок у хворих на артеріальну гіпертензію сьогодні розглядається, як ключовий предиктор кардіо-васкулярної патології. Зокрема, доведено пряму залежність частоти інфаркту міокарда, випадків нестабільної стенокардії, інсультів від швидкості клубочкової фільтрації і рівня протеїнурії, тому метою лікування пацієнта з артеріальною гіпертензією є максимально можливе зменшення протеїнурії і збереження функції нирок [7]. У доступній літературі ми не знайшли досліджень, які б стосувалися вивчення змін функціонального стану нирок у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з остеоартрозом, що і послужило поштовхом для виконання даної роботи.

Мета дослідження

Вивчити зміни ліпідного спектру крові та функціонального стану нирок у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) із супутнім остеоартрозом (ОА) під впливом курсового лікування з включенням препаратів ω -3-ПНЖК.

Матеріал і методи

Для досягнення поставленої мети обстежено 100 хворих, з них - 35 - на АГ, 35 - на ОА, та 30 -

на ОА в поєднанні з АГ. Дизайн дослідження був сформований за типом випадок-контроль ("case-control study") відповідно до рекомендацій Good Clinical Practice. Вибірку формували рандомізовано, відбираючи випадково хворих, які поступали на стаціонарне лікування; всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному та/або ревматологічному відділеннях міської лікарні № 3 м. Чернівці у період 2013-2014 рр. Співвідношення "жінки : чоловіки" становило 2,5:1, середній вік - $49,6 \pm 8,9$ років. Середня тривалість АГ складала 4-12 років (в середньому, $7,4 \pm 3,8$ роки), клінічна картина захворювання відповідала II стадії (електрокардіографічні ознаки помірної гіпертрофії лівого шлуночка - у 100% обстежених з АГ, специфічні зміни очного дна при офтальмоскопії - у 96,6%). Давність захворювання на остеоартроз склала $8,4 \pm 4,6$ років. Діагноз ОА встановлювали за критеріями американської ревматологічної асоціації. Серед обстежених переважали хворі на остеоартроз з ураженням великих суглобів нижніх кінцівок (35% - коксартроз, 60% - гонартроз) та дрібних суглобів кистей рук. У всіх хворих за даними рентгенологічного обстеження картина відповідала ОА 2-3 стадії, клінічно - без ознак синовіїту. Процедури обстеження відповідали стандартам Гельсінської декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. У кожній клінічній групі виділяли по 2 підгрупи - особи з оптимальним і підвищеним індексом маси тіла (IMT), по 15 пацієнтів у кожній підгрупі.

Критеріями включення в дослідження були: артеріальна гіpertenzія I-II ст., ожиріння (індекс маси тіла (IMT) - 25-35), остеоартроз, бажання і розуміння брати участь у дослідженні, підписання інформованої згоди. Із дослідження виключалися пацієнти з перенесеним інфарктом міокарда, гострими порушеннями мозкового кровообігу в анамнезі, наявністю важкої серцевої недостатності (клас III-IV за NYHA), ознаками тяжкого ураження нирок (швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв).

Контрольні обстеження виконані в групі практично здорових осіб ($n = 22$), у яких на момент обстеження не було загострень хронічної патології органів дихання чи шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної патології, що мала б клінічні прояви, а також які не мали гострих захворювань, включаючи респіраторні, за останні 3 місяці. Особи, що ввійшли до групи контролю, були зіставними з пацієнтами інших груп за віком та статтю.

Антropометричні виміри - масу тіла та зріст - вимірювали у день забору крові з використанням ростоміра та стандартної медичної електронної

ваги (середня похибка - 50 г), обидва прилади пройшли метрологічну повірку. IMT визначали за загальноприйнятою формулою; оптимальним вважали IMT до 25, а підвищеним - індекс понад 25 кг/м².

Кров для біохімічних досліджень та сечу збирали в перший день перебування хворих у стаціонарі приблизно в той самий час, близько 9-10 год ранку, натще після 8-12-годинної перерви в прийомі їжі. За добу до взяття проб виключали важкі фізичні навантаження, алкоголь, жирну їжу. Біохімічні дослідження крові виконані в біохімічній лабораторії Чернівецького обласного діагностичного центру на біохімічному аналізаторі "Accent 200" ("Cormay S.A.", Польща).

Офісне вимірювання АТ здійснювалося перед прийомом наступної дози антигіпертензивного препарату між 8:00-10:00 ранку. АТ вимірювали в положенні сидячи три рази з інтервалом 2 хвилини на недомінантній руці.

Для оцінки функціонального стану нирок нами вивчалися показники, що характеризують основні процеси, що відбуваються в нирках для підтримки сталості внутрішнього середовища організму: фільтрацію, реабсорбцію та секрецію. У плазмі крові й сечі визначали концентрацію креатиніну за методом Поппера [7]. Концентрацію титрованих кислот та аміаку визначали шляхом титрування 0,01 Н гідроксидом натрію [7]. Вміст білка в сечі визначали за допомогою реакції з сульфосаліциловою кислотою [7]. У крові та сечі визначали концентрацію натрію і калію методом полум'яної фотометрії на приладі ФПЛ-1 [7], pH за допомогою pH-метра згідно інструкції до апарату. Швидкість клубочкової фільтрації вираховували за кліренсом ендогенного креатиніну (формула Реберга-Тареєва) [7]. Визначення показників, що характеризують функціональний стан нирок, проводилося в Центральній науково-дослідній лабораторії Буковинського державного медичного університету.

Всі пацієнти залежно від нозології, отримували базисну терапію, яка включала: за АГ - інгібітори АПФ (лізинопріл), за ОА - нестероїдні протизапальні препарати (мелоксикам, ібуuprofen, диклофенак натрію), препарати хондроїтину сульфату (мукосат, терафлекс). Пацієнти із ознаками дисліпідемії отримували гіполіпідемічні лікарські засоби (розувастатин). Хворі (в рівній частці з усіх підгруп), що отримували лише базисну терапію, ввійшли до групи порівняння (50% обстежених). Хворим основної групи (50%, 50 осіб) додатково як джерело ω-3-ПНЖК призначали Епадол Нео виробництва Київського вітамінного заводу (реєстр. № UA/9124/01/01 від 27.11.2008.

Наказ № 684 от 27.11.2008), який включає ей-козапентаснову кислоту (300 мг), докозагексаснову кислоту (200 мг), інші жирні кислоти (пальмітоолеїнову, пальмітинову, ліноленову, лінолову, олеїнову, стеаринову) - 498 мг, d- α -токоферол (2 мг) згідно з інструкцією до застосування медичного препарату по 2 капсули 1 раз на добу терміном на 2 місяці.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакету статистичних програм "R-project", вільно доступних на сервері Віденського математичного університету. Для визначали середнє арифметичне (M) та середньоквадратичне відхилення (m), як міру дисперсії показників. Отримані дані виражали, як M±m. Вірогідність різниці показників визначали за критерієм t Стьюдента. Вірогідною вважалася різниця при P<0,05.

Обговорення результатів дослідження

Пацієнти переносили лікування добре. Побічних явищ не спостерігалося, що ще раз підтверджує безпечность препаратів ω -3-ПНЖК при тривалому використанні на відміну від статинів чи фібратів, частота побічних явищ при вживанні яких вища [6]. При аналізі одержаних результатів біохімічного дослідження крові (табл.1) відмічено, що більшість аналізованих показників (рівень сечовини, білірубіну, загального білка, альбумінів, глюкози, заліза, калію, кальцію, натрію) не відрізнялися від аналогічних у групі контролю, що і характерно для неускладненого перебігу захворювань без важкої супутньої патології [2].

Виражені відмінності виявлені нами при аналізі ліпідограми. Так, у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом під впливом комплексного лікування, M±m

Таблиця 1

Зміни основних біохімічних показників та ліпідного профілю у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом під впливом комплексного лікування, M±m

Показник	Здорові n=22 (0)	До лікування n=100 (I)	Група порівняння після лікування n=50	Основна група після лікування, (II) n=50	P (I-0)	P (I-II)
Сечовина, ммоль/л	4,91±0,58	5,68±0,54	5,39±0,31	5,22±0,68	P>0,05	P>0,05
Креатинін, мкмоль/л	68,01±5,52	78,42±11,84	73,64±11,88	83,64±13,65	P>0,05	P>0,05
Білірубін загальний, мкмоль/л	14,38±0,15	14,60±0,24	13,9±0,11	12,02±0,14	P>0,05	P>0,05
Загальний білок, г/л	73,78±7,49	68,19±12,34	71,11±12,40	72,12±11,40	P>0,05	P>0,05
Альбуміни, г/л	43,90±5,12	43,90±4,90	44,11±4,21	42,12±4,33	P>0,05	P>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,20±0,55	4,18±0,59	4,30±0,41	4,33±0,52	P>0,05	P>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,27±0,49	5,79±0,52	4,98±0,56	4,42±0,50	P<0,05	P>0,05
Ліпопротеїди високої щільністі, ммоль/л	1,72±0,18	1,59±0,27	1,63±0,21	1,73±0,24	P<0,05	P>0,05
Ліпопротеїди низької щільністі, ммоль/л	2,25±0,26	3,46±0,93	3,21±0,58	2,81±0,52	P<0,05	P>0,05
Ліпопротеїди дуже низької щільності, ммоль/л	0,33±0,09	0,53±0,17	0,42±0,15	0,39±0,17	P<0,05	P<0,05
Тригліцириди, ммоль/л	1,62±0,11	2,22±0,12	1,85±0,08	1,65±0,11	P<0,05	P<0,05
Залізо, мкмоль/л	19,18±3,31	15,28±1,53	16,21±1,37	16,22±1,34	P>0,05	P>0,05
Калій, ммоль/л	4,36±0,34	4,23±0,46	4,33±0,44	4,34±0,34	P>0,05	P>0,05
Натрій, ммоль/л	130,87±7,36	132,12±11,13	132,8±10,11	133,1±10,18	P>0,05	P>0,05
Кальцій, ммоль/л	2,52±0,29	2,35±0,15	2,46±0,15	2,47±0,15	P>0,05	P>0,05

тензію у поєднанні з остеоартрозом виявлено більш високий рівень холестерину ($P<0,05$), вірогідне зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), вірогідне підвищення ліпопротеїдів низької (ЛПНІЦ), дуже низької щільності (ЛПДНІЦ) та тригліциєридів (ТГ), що характерно для даної категорії пацієнтів і є незалежним фактором ризику прогресування артеріальної гіпертензії [2]. Після курсового лікування із включенням ω -3-ПНЖК рівень холестерину дещо змінився в бік покращання, не підтверджено дос-

товірно, що потребує більш тривалого спостереження. Проте нами виявлено зниження рівня холестерину ЛПДНІЦ ($P<0,05$) і ТГ ($P<0,05$), при тенденції до зростання ЛПВЩ, на що також звертали увагу і інші дослідники [6], що свідчить про ефективність даної групи препаратів у лікуванні дисліпідемій.

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення змін функціонального стану нирок під впливом комплексного лікування (табл.2).

Таблиця 2

Показники кліренсової, іоно- та кислоторегулюючої функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом під впливом комплексного лікування, $M\pm m$

Показник	Здорові n=22 (0)	До лікування n=100 (I)	Група порівняння після лікування n=50	Основна група після лікуван- ня, (II) n=50	P (I-0)	P (I-II)
Протеїнурія, г/добу	0,01±0,002	0,178±0,027	0,152±0,012	0,092±0,011	P<0,05	P<0,05
Вміст натрію в сечі, ммоль/л	88,10±4,19	92,52±7,54	89,66±7,32	89,56±6,52	P>0,05	P>0,05
Вміст калію в сечі, ммоль/л	13,03±0,76	14,05±1,89	14,12±1,21	13,22±1,34	P>0,05	P>0,05
Вміст креатиніну в сечі, ммоль/л	11,81±1,02	7,52±0,55	10,13±0,16	8,53±0,35	P<0,05	P>0,05
Діурез, мл/хв.	0,943±0,075	0,932±0,089	0,921±0,080	0,893±0,079	P>0,05	P>0,05
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	112,92±5,39	67,43±8,52	88,4±4,38	69,4±7,42	P<0,05	P>0,05
Канальцева реабсорбція, %	99,02±0,78	98,81±0,75	98,78±0,61	98,83±0,75	P>0,05	P>0,05
Абсолютна реабсорбція натрію, моль/хв.	11,12±0,75	12,23±1,12	11,39±1,35	11,33±1,12	P>0,05	P>0,05
Відносна реабсорбція натрію, %	99,64±0,11	99,25±0,12	99,55±0,15	99,25±0,12	P>0,05	P>0,05
Проксимальна реабсорбція натрію, моль/хв.	11,22±0,75	12,52±1,22	12,74±1,17	12,24±1,22	P>0,05	P>0,05
Дистальна реабсорбція натрію, ммоль/добу	35,16±3,54	33,82±5,44	33,28±2,21	34,28±5,23	P>0,05	P>0,05
Кліренс натрію, мл/хв.	0,691±0,054	0,682±0,088	0,657±0,043	0,656±0,085	P>0,05	P>0,05
Екскреція натрію, ммоль/добу	95,23±2,32	92,56±2,15	92,83±2,11	92,53±2,15	P>0,05	P>0,05
Кліренс калію, мл/хв.	4,11±0,68	3,67±0,52	3,83±0,41	3,33±0,48	P>0,05	P>0,05
Ефективна дистальна секреція калію, ммоль/добу	2,67±0,42	2,73±0,64	2,78±0,44	2,75±0,46	P>0,05	P>0,05
Екскреція калію, ммоль/добу	15,55±1,51	12,23±1,53	13,39±1,23	12,32±1,53	P>0,05	P>0,05
pH сечі	5,44±0,18	6,03±0,44	5,73±0,61	5,72±0,67	P<0,05	P<0,05
Екскреція титрованих кислот, ммоль/добу	0,334±0,036	0,258±0,024	0,289±0,022	0,282±0,012	P<0,05	P<0,05
Екскреція аміаку, ммоль/добу	0,488±0,036	0,298±0,038	0,376±0,021	0,335±0,028	P<0,05	P<0,05
Кліренс протонів, мл/хв	3,45±0,45	3,68±0,32	4,19±0,31	4,11±0,30	P<0,05	P<0,05
Екскреція протонів, нмоль/добу	40,9±5,05	36,8±2,59	40,6±2,01	40,5±2,08	P>0,05	P>0,05

Примітка: Р – вірогідність змін порівняно з показниками відповідної групи

Нами не виявлено суттєвих відмінностей в обміні основних електролітів (натрію, калію) у хворих до лікування та в обох досліджуваних підгрупах, що пояснюється відносною сталістю цих показників та відсутністю важкої патології нирок у наших пацієнтів. Так, зокрема, швидкість клубочкової фільтрації основній групі складала $67,43 \pm 8,52$ мл/хв і відповідає хронічній хворобі нирок II стадії, при якій не є характерним грубе порушення електролітного та водного балансу. Виявлено зміни у регуляції нирками кислотно-лужної рівноваги. Зокрема, під впливом комплексного лікування підвищувалася екскреція титрованих кислот та екскреція протонів порівняно з показниками до лікування, що має позитивний ефект, оскільки сприяє усуненню каналцевого ацидозу, що має місце у даної категорії пацієнтів.

Нами виявлено значиме зниження протеїнуриї у хворих під впливом комплексного лікування з включенням ω -3-ПНЖК, що можна пояснити його не тільки гіполіпідемічною, але й мембраностабілізуючою дією [6]. Зниження протеїнуриї є суттєвим клінічним ефектом даного препарату, оскільки, у віддаленій перспективі, це може сповільнити прогресування як хронічної хвороби нирок, так і ускладнень артеріальної гіпертензії [7].

Висновки

Таким чином, виявлено зниження рівня ліпідів дуже низької шільності, тригліцеридів та зниження протеїнуриї у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію у поєднанні з остеоартрозом під впливом комплексного лікування з включенням ω -3-ПНЖК, що має позитивні наслідки як у короткостроковій перспективі (гіполіпідемічний ефект) так і віддалені ефекти (сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок).

Перспективи подальших досліджень

Перспективним вбачається вивчення віддалених результатів дослідження, зокрема, показників ліпідного обміну, протеїнуриї, мікроальбумінуриї, зміни швидкості клубочкової фільтрації у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом під впливом запропонованого лікування.

Література. 1.U.S. Department of Health and Human Services. Multiple Chronic Conditions-A Strategic Framework: Optimum Health and Quality of Life for Individuals with Multiple Chronic Conditions. Washington, DC. - 2010. - 16 p. 2.Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. Report. / Ogden C.L., Carroll M.D., .Kit B.K. [et al.] // National Center for Health Statistics. - 2012. - P. 1-8. 3.Cardiovascular risk in an urban population in Ukraine / Mitchenko E.I., Mamedov M.N., Kolesnik T.V., Deev A.D. // International Heart and Vascular Disease Journal. - 2014.- Vol.

2. - №2. - P.13-19. 4.Kromhout D. Serum cholesterol in cross-cultural perspective. The Seven Countries Study //Acta Cardiol. - 1999. - Vol. 54(3). - P. 155-158. 5.ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. [et al.] //Circulation. - 2014.- Vol. 129(suppl 2). - P.1-45. 6.Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review / Balk E.M., Lichtenstein A.H., Chung M. et al. //Atherosclerosis. - 2006. - Vol. 189(1). P. 19-30. 7.Garimella P.S., Sarnak M.J. Cardiovascular disease in CKD in 2012: moving forward, slowly but surely // Nat. Rev. Nephrol. - 2013. - Vol. 9. № 2. - P. 69-70. 8.Магаляcs B.M. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / Навч.-метод. посібн. / Магаляcs B.M., Mixeев A.O., Роговий ІО.С. - Чернівці: БДМА. - 2001. - 42 с.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОСТЕОАРТРОЗОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

N.V. Швец

Резюме. Проведено комплексное исследование пациентов с гипертонией и остеоартрозом с включением в лечение ω -3 полиненасыщенных жирных кислот. Результаты, полученные в ходе первого визита, сравнивались с показателями контрольной группы лиц. Под влиянием проведенного лечения обнаружено снижение уровня липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов и уменьшение протеинурии у больных с артериальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом. У пациентов которые принимали указанное лечение были обнаружены положительные последствия как в короткосрочной перспективе (гиполипидемический эффект), так и улучшенные отдаленные эффекты (замедление прогрессирования хронической болезни почек).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеоартроз, функциональное состояние почек, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты.

LIPID METABOLISM AND KIDNEYS FUNCTIONAL CONDITION ALTERATIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OSTEOARTHRITIS UNDER THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT

N.V. Shvets

Abstract. Complex investigation of patients with arterial hypertension and osteoarthritis with ω -3-polyunsaturated fatty acids prescription was conducted. The results obtained during the initial visit were compared with the indices of the control group of individuals. Decreased low-density lipoproteins and triglycerides plasma levels and reducing proteinuria in patients with arterial hypertension combined with osteoarthritis were obtained. The above mentioned complex treatment revealed a positive impact both the short term (hypolipidemic effect) and remote effects (slower progression of chronic kidney disease).

Key words: arterial hypertension, osteoarthritis, functional condition of kidneys, ω -3 polyunsaturated fatty acids.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi
Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №3 (53).-P.172-176.

Надійшла до редакції 11.09.2015

Рецензент – проф. О.І. Федів

© Н.В. Швець, 2015