

УДК [616.248-085]616.329.-002

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У.

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ СР РФ»,
Махачкала, e-mail: nauchdoc@rambler.ru

Рост гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и частое сочетание ее с бронхиальной астмой (БА) определяют актуальность проблемы. Целью исследования явилась разработка рациональных схем лечения БА, ассоциированной с ГЭРБ. Обследовано 54 пациента БА, ассоциированной с ГЭРБ (35 женщин и 19 мужчин), разделенных на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести течения БА. В первой группе пациенты получали ингаляционные β_2 -агонисты и стероиды, во второй – ингаляционные β_2 -агонисты, стероиды и антирефлюксную терапию, в третьей – ингаляционные β_2 -агонисты, стероиды, атровент и антирефлюксную терапию. Исследования показали, что применение на фоне традиционного лечения БА, ассоциированной с ГЭРБ антирефлюксной терапии, а также обязательное назначение М-холинблокаторов приводит к более раннему регрессу легочных симптомов заболевания и более значимому приросту показателей бронхиальной проходимости.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, антирефлюксная терапия, атровент

TREATMENT OF PATIENTS WITH ASTHMA ASSOCIATED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Abdulmanapova D.N., Chamsutdinov N.U.

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: nauchdoc@rambler.ru

Growth of gastroesophageal reflux disease (GERD) and its frequent combination with bronchial asthma (BA) determines the urgency of the problem. The aim of the study was to develop rational treatments of asthma associated with GERD. A total of 54 patients with asthma associated with GERD (35 women and 19 men), divided into 3 groups matched for age, sex and severity of asthma. The first group of patients received inhaled β_2 -agonists and steroids in the second – inhaled (β_2 -agonists, steroids, and antireflux therapy, and the third – inhaled – (β_2 -agonists, steroids, atrovent and antireflux therapy. Studies have shown that the use of traditional treatment against asthma associated with GERD antireflux therapy, as well as the mandatory appointment of M-choline blockers leads to earlier regression of pulmonary symptoms and a significant increase of airflow obstruction.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, asthma, antireflux therapy, atrovent

В России, как и во всем мире, наблюдается рост гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3, 4, 6, 8, 9]. При этом ГЭРБ протекает с разнообразными внепищеводными проявлениями, среди которых лидирующие позиции занимают бронхолегочные, в том числе бронхиальная астма (БА). Многими авторами ГЭРБ рассматривается как первопричина, приводящая к развитию рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы (РБА) и как триггер, приводящий к рецидиву уже сформировавшейся астмы. Основным механизмом развития РБА считается аспирация рефлюксата в дыхательные пути, прямое повреждение СО гортани и бронхов рефлюксатом и развитие вагусопосредованного воспаления бронхов [5, 7]. С появлением РБА формируется «порочный круг» – у больных БА при кашле и/или удлиненном затрудненном выдохе растет градиент давления между грудной клеткой и брюшной полостью, что провоцирует гастроэзофагеальный рефлюкс и повторные эпизоды микроаспирации, а индуцированный рефлюксом бронхоспазм вызывает необходимость применения и/или увели-

чения доз антиастматических препаратов, которые еще больше понижают тонус НПС, стимулируют усиленную секрецию соляной кислоты в желудке и соответственно провоцируют рефлюкс [1, 2]. Таким образом, имеет место тесная связь между ГЭРБ и БА, т.е. феномен взаимного отягощения. При этом недостаточно разработаны подходы к лечению БА, ассоциированной с ГЭРБ.

Цель работы: разработать рациональные схемы лечения БА, ассоциированной с ГЭРБ.

Материал и методы исследования

Исследовано 54 пациента со среднетяжелым и тяжелым течением экзогенной формы БА, ассоциированной с ГЭРБ (35 женщин и 19 мужчин, средний возраст – $47,2 \pm 1,4$). Пациенты с БА были разделены на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести течения БА и ГЭРБ. В 1-й группе пациенты получали традиционную антиастматическую терапию: пролонгированные ингаляционные β_2 -агонисты и ингаляционные кортикостероиды. Во 2-й группе пациенты получали традиционную антиастматическую (пролонгированные ингаляционные β_2 -агонисты и ингаляционные кортикостероиды) и антирефлюксную терапию, которая включала в себя мероприятия

по изменению образа жизни и назначение ингибитора протонной помпы – лансопризола в дозе 60 мг/сутки в два приема. В 3-й группе пациенты получали традиционную антиастматическую терапию (продолжительные ингаляционные β_2 -агонисты и ингаляционные кортикостероиды), усиленную М-холиноблокатором – атривентом и антирефлюксную терапию (проводилась аналогично с пациентами второй группы). Атривент назначался в виде дозированного аэрозоля (1 доза/0,021 мг), по 2 дозы 4 раза в день.

Для изучения эффективности проводимой терапии основные клинические симптомы БА и ГЭРБ оценивали по пятибалльной шкале Likert. Всем больным, кроме общеклинических лабораторных и инструментальных методов исследования проводились: эзофагогастродуоденоскопия и исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Эзофагогастродуоденоскопию выполняли с использованием гибкого эзофагогастродуоденоскопа производства Olympus (Япония). Исследование ФВД проводилось на компьютерном полиспирометре «Этон – 01-02» (Россия). Изучались: жизненная емкость легких вдоха (ЖЕЛвд), форсированная жизненная емкость легких выдоха (ФЖЕЛвд), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), ОФВ₁/ЖЕЛвд, ОФВ₁/ФЖЕЛвд, пиковая объемная скорость выдоха (ПОСвд), мгновенная объемная скорость в момент достижения 25% объема ФЖЕЛвд (МОС₂₅), мгновенная объемная скорость в момент достижения 50% объема ФЖЕЛвд (МОС₅₀), мгновенная объемная скорость в момент достижения 75% объема ФЖЕЛвд (МОС₇₅), средняя объемная скорость в интервалах между 25 и 75% ФЖЕЛвд (СОС₂₅₋₇₅) и средняя объемная скорость в интервалах между 75 и 85% ФЖЕЛвд (СОС₇₅₋₈₅). За норму принимались показатели ФВД от 80% от должных величин и выше.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистических пакетов программ Microsoft Excel и Biostat. Определялись следующие статистические показатели: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (+SD), ошибка средней арифметической (+m). Достоверность различий исследуемых выборочных данных при нормальном распределении определялись при помощи критерия Стьюдента (t). Различия считались значимыми при $P < 0,05$. При малом числе наблюдений и непараметрическом их распределении для расчета достоверности различий эмпирических выборок использовались критерии Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проводимой терапии во всех группах больных отмечалось статистически достоверное по сравнению с исходными показателями уменьшение частоты приступов удушья в течение суток. При этом наиболее значимое уменьшение количества приступов удушья отмечалось во 2-й и 3-й группах больных, у которых наряду с традиционным лечением астмы проводилась антирефлюксная терапия. В то же время более эффективной оказалась терапия в 3-й группе больных, где антиастматическая терапия была усилена атривентом. Так, в 1-й группе пациентов частота приступов удушья умень-

шилась с $6 \pm 0,6$ до $3,5 \pm 0,4$ на третий день лечения ($P = 0,002$) до $2,1 \pm 0,3$ – на седьмой день лечения ($P < 0,001$), до $1,3 \pm 0,2$ – на 10-й день лечения ($P < 0,001$) и до $0,9 \pm 0,2$ – на 14 день лечения ($P < 0,001$). Во 2-й группе больных от $5,9 \pm 0,5$ до $2,6 \pm 0,3$ ($P < 0,001$), $0,8 \pm 0,1$ ($P < 0,001$) и $0,6 \pm 0,1$ ($P < 0,001$) соответственно. В 3-й группе от $5,9 \pm 0,4$ до $1,6 \pm 0,2$ ($P < 0,001$), $1,1 \pm 0,1$ ($P < 0,001$), $0,6 \pm 0,1$ ($P < 0,001$) и $0,2 \pm 0,1$ ($P < 0,001$) соответственно.

Балльная оценка легочных симптомов выявила достоверно значимое уменьшение тяжести течения легочных симптомов: приступов удушья, мокроты, одышки и уменьшение и/или исчезновение сухих хрипов во всех исследованных группах больных. При этом включение у пациентов 2-й и 3-й групп в антиастматическую терапию антирефлюксной терапии значительно и достоверно улучшило результаты лечения астмы и привело к более значимому снижению тяжести течения легочных его проявлений. Однако более рациональной и эффективной в плане купирования и снижения легочных проявлений астмы оказалась схема лечения, подобранная для пациентов 3-й группы, в которой антиастматическая терапия была усилена атривентом (табл. 1).

У пациентов первой группы суммарное количество баллов на третий день лечения при исходных показателях $16,7 \pm 0,5$ уменьшилось до $12,9 \pm 0,5$ баллов ($P < 0,01$), на седьмой день лечения – до $8,5 \pm 0,5$ баллов ($P < 0,001$), на 10-й день лечения – до $5,2 \pm 0,4$ баллов ($P < 0,001$) и на 14-й день – до $3,8 \pm 0,3$ баллов ($P < 0,001$). Во второй группе больных при исходных показателях суммарного количества баллов, равных $16,8 \pm 0,4$, отмечалось их уменьшение до $10,8 \pm 0,3$ ($P < 0,001$), $6,6 \pm 0,2$ ($P < 0,001$), $3,8 \pm 0,2$ ($P < 0,001$) и $2,5 \pm 0,1$ ($P < 0,001$) баллов соответственно. У пациентов третьей группы при исходных показателях суммарного количества баллов равных $16,7 \pm 0,4$, отмечалось их уменьшение до $9,2 \pm 0,4$ ($P < 0,001$), $5,4 \pm 0,2$ ($P < 0,001$), $2,7 \pm 0,2$ ($P < 0,001$) и $1,6 \pm 0,2$ ($P < 0,001$) баллов соответственно.

Спирометрический мониторинг показал, что на фоне лечения во всех группах отмечался достоверный прирост всех спирометрических показателей и в первую очередь показателей бронхиальной проходимости (табл. 2).

При этом включение у пациентов второй и третьей групп в антиастматическую терапию антирефлюксной терапии привело к более значимому приросту показателей бронхиальной проходимости. Однако более эффективной была терапия в третьей группе

больных, у которых антиастматическая терапия была усилена атривентом. У пациентов второй группы при сравнении с первой ЖЕЛвд и ФЖЕЛвды к концу лечения увеличились в 1,7 раз, ОФВ₁ – в 1,1 раз, МОС₇₅

в 1,4 раза, СОС₂₅₋₇₅ – в 1,02 раза и СОС₇₅₋₈₅ – в 2,2 раза. У пациентов третьей группы по сравнению с пациентами первой указанные показатели к концу лечения увеличились в 1,9; 1,6; 1,9, 1,5 и 2,7 раз соответственно.

Таблица 1

Динамика легочных симптомов астмы на фоне лечения в исследуемых группах больных (в баллах)

Показатели	До лечения	Дни лечения			
		3	7	10	14
Первая группа (n = 18)					
Приступы удушья	3,7 ± 0,1	2,4 ± 0,3*	1,6 ± 0,2*	1,1 ± 0,2*	0,7 ± 0,2*
Кашель	2,9 ± 0,2	2 ± 0,2*	1,4 ± 0,1*	1,2 ± 0,1*	1 ± 0,1*
Мокрота	3,5 ± 0,1	2,9 ± 0,1*	1,4 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*
Экспираторная одышка	3,2 ± 0,2	2,5 ± 0,1*	1,9 ± 0,2*	1,1 ± 0,1*	0,7 ± 0,1*
Сухие свистящие хрипы	3,4 ± 0,1	3,1 ± 0,1*	2,1 ± 0,1*	1 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*
Суммарное количество баллов	16,7 ± 0,5	12,9 ± 0,5*	8,5 ± 0,5*	5,2 ± 0,4*	3,8 ± 0,3*
Вторая группа (n = 18)					
Приступы удушья	3,7 ± 0,1	2 ± 0,2* ^s	1,1 ± 0,1*	0,7 ± 0,1*	0,4 ± 0,1*
Кашель	2,9 ± 0,2	1,5 ± 0,1* ^s	1 ± 0,1* ^s	0,8 ± 0,1* ^s	0,6 ± 0,1* ^s
Мокрота	3,6 ± 0,1	2,4 ± 0,1*	1,1 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*	0,3 ± 0,1*
Экспираторная одышка	3,2 ± 0,2	2,1 ± 0,1*	1,6 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*	0,5 ± 0,1*
Сухие свистящие хрипы	3,5 ± 0,1	2,8 ± 0,1*	1,8 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*
Суммарное количество баллов	16,8 ± 0,4	10,8 ± 0,3* ^s	6,6 ± 0,2* ^s	3,8 ± 0,2* ^s	2,5 ± 0,2* ^s
Третья группа (n = 18)					
Приступы удушья	3,6 ± 0,1*	1,6 ± 0,2* ^s	0,9 ± 0,2* ^s	0,5 ± 0,1* ^s	0,2 ± 0,1* ^s
Кашель	3 ± 0,2	1,3 ± 0,1* ^s	0,8 ± 0,1* ^s	0,6 ± 0,1* ^s	0,4 ± 0,1* ^s
Мокрота	3,5 ± 0,1	1,9 ± 0,1* ^{s#}	0,8 ± 0,1* ^s	0,4 ± 0,1* ^s	0,2 ± 0,1* ^s
Экспираторная одышка	3,3 ± 0,2	1,9 ± 0,1* ^s	1,4 ± 0,1* ^s	0,6 ± 0,1* ^s	0,3 ± 0,1* ^s
Сухие свистящие хрипы	3,4 ± 0,1	2,5 ± 0,1* ^{s#}	1,4 ± 0,1* ^{s#}	0,6 ± 0,1* ^s	0,4 ± 0,1* ^s
Суммарное количество баллов	16,7 ± 0,4	9,2 ± 0,4* ^{s#}	5,4 ± 0,2* ^s	2,7 ± 0,2* ^{s#}	1,6 ± 0,2* ^{s#}

Примечание: * – P < 0,05 по сравнению с исходной; ^s – P < 0,05 по сравнению с первой группой; # – P < 0,05 по сравнению со второй группой.

Таблица 2

Динамика показателей ФВД на фоне лечения у обследованных больных [% от должных величин (M ± m)]

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЖЕЛвд	73,5 ± 4,3	79,1 ± 3,4	71,9 ± 3,3	82,2 ± 1,8*	76,0 ± 4,4	87,8 ± 3,1*
ФЖЕЛвды	75,2 ± 5,1	84,9 ± 3,2*	72,1 ± 4,2	89,7 ± 2,2*	75,1 ± 5,3	95,5 ± 4,6*
ОФВ1/ЖЕЛвды	74,9 ± 4,5	96,6 ± 2,7*	76,9 ± 4,9	98,9 ± 3,3*	74,1 ± 5,0	105,6 ± 3,7*
ОФВ1/ФЖЕЛвды	72,1 ± 3,8	89,2 ± 2,5*	76,8 ± 3,3	90,5 ± 1,7*	76,1 ± 3,9	96,7 ± 2,0*
ПОС	58,5 ± 5,8	71,5 ± 3,7	53,1 ± 4,1	74,5 ± 3,2*	59,5 ± 6,8	89,2 ± 4,5*
МОС ₇₅	27,7 ± 3,7	54,2 ± 4,5*	27,1 ± 2,9	62,0 ± 2,4*	32,9 ± 4,8	84,5 ± 3,8*
МОС ₅₀	35,3 ± 5,6	67,8 ± 4,4*	32,5 ± 2,9	72,2 ± 3,1*	41,8 ± 7,3	89,1 ± 4,5*
МОС ₂₅	44,9 ± 7,0	71,8 ± 4,1*	43,9 ± 4,1	76,5 ± 3,1*	52,7 ± 8,7	91,2 ± 5,0*
СОС ₂₅₋₇₅	35,2 ± 5,7	68,9 ± 4,8*	32,6 ± 2,9	75,5 ± 2,5*	42,2 ± 7,3	96,3 ± 4,4*
СОС ₇₅₋₈₅	43,7 ± 5,9	80,2 ± 7,2*	36,7 ± 3,9	88,6 ± 5,4*	52,5 ± 6,3	128,4 ± 5,9*

Примечание: * – P < 0,05 по сравнению с исходными данными для критерия Манна–Уитни.

Таким образом, в лечение пациентов БА, ассоциированной с ГЭРБ наряду с традиционной антиастматической терапией необходимо обязательно включать антирефлюксную терапию. Мероприятия, направленные на предотвращение ГЭРБ и аспирации рефлюксата в дыхательные пути у пациентов БА, значительно снижают легочные проявления и улучшают бронхиальную проходимость. Поскольку у пациентов с рефлюкс-индуцированными бронхобструктивными заболеваниями предполагаются вагус-опосредованные механизмы развития воспаления СО бронхов и обструкции бронхов, целесообразное применение у этих пациентов М-холиноблокаторов, в частности, атривента.

Выводы

1. Применение на фоне традиционного лечения бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, антирефлюксной терапии приводит к более раннему регрессу легочных симптомов заболеваний и более значимому приросту бронхиальной проходимости по сравнению с пациентами, не получавшими антирефлюксную терапию.

2. Обязательное включение в традиционную терапию бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, М-холиноблокаторов приводит к более раннему исчезновению легочных симптомов заболеваний и значительно улучшению бронхиальной проходимости по сравнению с пациентами не получавшими их.

Список литературы

1. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему // Русск. мед. журн. (Антибиотики, болезни дыхательных путей, избранные лекции для семейных врачей). – 2009. – Т. 17. – № 2. – С. 119–122.
2. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с бронхиальной астмой: общность патогенеза и тактика лечения // Новости медицины и фармации. – 2010. – URL: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-12445/article-12452/> (дата обращения: 4.01.2013).
3. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) / В.А. Исаков, С.В. Морозов, Е.С. Ставрики, Р.М. Комаров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 20–29.
4. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, Д.С. Бордин, Ю.В. Васильев, Е.И. Ткаченко и др. // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 45–50.
5. Agarwal S.K. Gastro-oesophageal reflux and bronchial asthma // *BMJ*. – 2001. – Vol. 322. – P. 344–347.

6. Gaddam S. Sharma P. Shedding light on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in India—a big step forward // *Indian J Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 30 (3). – P. 105–107. – URL: <http://medind.nic.in/ica/t11/i3/icat11i3p105.pdf>. (дата обращения – 12.01.2013).

7. Harding S.M. Acid reflux and asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med*. – 2003. – Vol. 9. – № 1. – P. 42–55.

8. Kinoshita Y., Adachi K., Hongo M., Haruma K. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan. // *J.Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 46 (9). – P. 1092–1103. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695373> (дата обращения – 10.01.2013).

9. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America // *Acta Gastroenterol Latinoam*. – 2011. – Vol. 41(1). – P. 60–69. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539070> (дата обращения – 12.01.2013).

References

1. Volkova N.N. Gastroe'zofageal'naya refluksnaya bolezn': sovremennyy vzglyad na problemu // *Russk. med. zhurn. (Antibiotiki, bolezni dyxatel'nyx putej, izbrannyye lekci dlya semejnyx vrachej)*. 2009. T. 17. no. 2. pp. 119–122.
2. Zvyaginceva T.D., Chernobaj A.I. Gastroe'zofageal'naya refluksnaya bolezn' v sochetanii s bronxial'noj astmoj: obshhnost' patogeneza i taktika lecheniya // *Novosti mediciny i farmacii*. 2010. URL: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-12445/article-12452/> (дата обращения: 4.01.2013).
3. Isakov V.A., Morozov S.V., Stavradi E.S., Komarov R.M. Analiz rasprostranennosti izzhogi: nacional'noe e'pidemiologicheskoe issledovanie vzroslogo gorodskogo naseleeniya (ARIADNA) // *E'ksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya*. 2008. no. 1. pp. 20–29.
4. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Yu.V., Tkachenko E.I. s soavt. Rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya «E'pidemiologiya Gastroe'zofageal'noj Refluksnoj bolezni v Rossii» («ME'GRE») // *Terapevticheskij arxiv*. 2011. no. 1. pp. 45–50.
5. Agarwal S.K. Gastro-oesophageal reflux and bronchial asthma // *BMJ*. 2001. Vol. 322. pp. 344–347.
6. Gaddam S. Sharma P. Shedding light on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in India—a big step forward // *Indian J Gastroenterol*. 2011. Vol.30 (3). pp. 105–107. URL: <http://medind.nic.in/ica/t11/i3/icat11i3p105.pdf>. (дата обращения – 12.01.2013).
7. Harding S.M. Acid reflux and asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2003. Vol. 9. no. 1. pp. 42–55.
8. Kinoshita Y., Adachi K., Hongo M., Haruma K. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan. // *J.Gastroenterol*. 2011. Vol. 46 (9). pp. 1092–1103. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695373> (дата обращения – 10.01.2013).
9. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America // *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011. Vol. 41(1). P. 60–69. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539070> (дата обращения – 12.01.2013).

Рецензенты:

Минкайлов Э.К., д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ СР РФ», г. Махачкала;

Гусейнов А.А., д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ СР РФ», г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 06.03.2013.