

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

\* ЭСП – эритропоэз-стимулирующие препараты.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНЕМИИ

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения, обусловленное как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени – концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – концентрация Hb ниже 80 г/л.

## ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ И ЕЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Анемия у онкологических больных может развиваться вследствие самых различных причин, таких как:

- недостаток железа и витаминов (чаще всего);
- наличие опухоли (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний);
- противоопухолевое лечение (обширная лучевая терапия, индуцированная химиотерапией и другими противоопухолевыми препаратами костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз);
- сопутствующие заболевания (гемоглобинопатии, заболевания почек и др.).

## АНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями, присутствует у 40% больных с солидными новообразованиями. Слабая степень анемии встречается в 30%, средняя степень – в 9% и тяжелая анемия – в 1% случаев. Частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии составляет 54% (слабая степень – 39%, средняя – 14% и тяжелая 1%). Анемия чаще встречается при раке лёгкого (71%) и опухолях женской репродуктивной системы (65%) и возрастает с числом полученных курсов лечения.

## **АНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ**

Анемия может присутствовать при миелодиспластических синдромах (МДС; частота 60-80%), всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных), множественной миеломе и лимфомах (до 71,6% на момент диагностики). Она также может быть следствием химиотерапии по поводу неопластического процесса, возникать после трансплантации аутологичных или аллогенных стволовых клеток.

### **ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С АНЕМИЕЙ**

При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо обратить внимание на возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии, а также на характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины). Затем следует оценить мазок крови, определить число ретикулоцитов и при необходимости выполнить исследование костного мозга.

Важной является оценка показателей обмена железа – содержание сывороточного ферритина (СФ) с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом (НТЖ), содержание фолатов крови и витамина В12.

Необходимо оценить возможность скрытого кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование) и наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), которая может отражать поражение почек со снижением содержания эритропоэтина (ЭПО) крови [D].

У больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе следует выполнить пробу Кумбса.

Концентрация эндогенного эритропоэтина (ЭПО) может предсказать ответ на лечение у больных миелодисплазией [D] и должна определяться только в этой группе больных.

При возможности необходимо провести коррекцию выявленных причин анемии до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа [A].

Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных [I] с развитием слабости. Анемия также является отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни при большинстве типов опухолей [I]. У некоторых больных анемия может изменять активность противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии).

## ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

Традиционный метод коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с кровопотерей (обширные операции и травма), – заместительные трансфузии эритромаcсы – не являются безопасным и эффективным методом у онкологических больных. Переливания эритромаcсы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота – 1:1 000), трансфузионными поражениями лёгких (частота – 1:5000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота – 1:10000), передачей вирусов гепатита В (частота – 1:30000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота – 1:1 000000). Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются [7]. Наряду с вышесказанным иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря). Повышение концентрации Hb после трансфузий является кратковременным, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять. В связи с этими фактами ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции Hb.

Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 363 от 25.11.2002, гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина менее 70-80 г/л показаны в случае острых постгеморрагических анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 25% и менее. При хронических же анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения гемоглобина и не поддающихся основной патогенетической терапии.

Альтернативным методом коррекции анемии является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Систематические анализы результатов контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение ЭСП у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при АЗН повышает концентрацию Hb в 60-70% случаев [1]. При этом применение ЭСП сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6-0,68). У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую химиотерапию, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и другой химиотерапии [1].

В ряде исследований продемонстрировано повышение качества жизни, оцененное разными способами, при применении ЭСП [1]. Однако в других исследованиях различия в показателях качества жизни признаны недостоверными.

В то же время ЭСП повышают вероятность тромботических осложнений (относительный риск 1,67; 95% ДИ 1,35-2,06). Безопасность применения ЭСП у онкологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости сегодня активно изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Существует 3 метаанализа, показывающих негативное влияние ЭСП на общую выживаемость, и 2 метаанализа, не выявивших подобного влияния. Во всех этих метаанализах не было выявлено значимого негативного влияния применения ЭСП у больных, получающих химиотерапию.

Большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих химиотерапию, за исключением пациентов с МДС. Последние опубликованные исследования свидетельствуют о возможном позитивном влиянии назначения ЭСП на показатели выживаемости (при их применении в соответствии с принятыми стандартами у больных, получающих химиотерапию). Недавно проведенные метаанализы, включавшие результаты последних исследований, свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ЭСП на показатели общей и безрецидивной выживаемости при назначении по зарегистрированным показаниям.

Учитывая высокий риск развития анемии у онкологических больных и доказанную эффективность ЭСП в ее лечении, ЭСП могут быть рекомендованы онкологическим больным с анемией при условии соблюдения указанных ниже принципов назначения.

## **ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ СОЛИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ И ЛИМФОМАХ. ПРИМЕНЕНИЕ ЭСП**

Показанием к назначению ЭСП является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией, у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями. Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и их возможных осложнений (перегрузка железом, передача инфекции, связанная с трансфузиями иммуносупрессия) и повышение качества жизни путем повышения концентрации Hb.

Ориентировочной концентрацией гемоглобина, которая является безопасной и в то же время обеспечивает удовлетворительное качество жизни больного, является 120 г/л, однако главной целью является снижение потребности в переливаниях эритроцитарной массы.

Применение ЭСП может считаться целесообразным у больных с умеренной анемией (концентрация Hb менее 100 г/л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации Hb, а также у больных с быстро снижающейся концентрацией гемоглобина вследствие химиотерапии [1, А].

У больных, не получающих химиотерапию, применение ЭСП нецелесообразно, поскольку не исключен негативный эффект на показатели выживаемости при назначении ЭСП при концентрации Hb выше 120 г/л [1, А].

Рекомендации по дозировке препаратов ЭСП представлены в таблице 1.

Если концентрация Hb после 4 недель лечения повысилась как минимум на 10 г/л, доза ЭСП может быть оставлена прежней или снижена на 25-50%.

Если концентрация Hb за этот период применения повысилась меньше чем на 10 г/л, необходимо исключить наличие функционального дефицита железа. При наличии функционального дефицита железа показано назначение препаратов железа внутривенно. Увеличение дозы ЭСП нецелесообразно (табл. 1).

В случае достижения эффекта (достижение нормальной концентрации Hb) применение ЭСП должно быть остановлено в течение 4 недель после окончания химиотерапии.

Если повышение концентрации Hb < 10 г/л после 8-9 недель лечения, ответ на ЭСП маловероятен, и лечение следует прекратить.

Если концентрация Hb увеличивается > 20 г/л за 4 недели или превышает 120 г/л, доза должна быть редуцирована на 25-50%.

Если концентрация Hb превышает 130 г/л, лечение следует прекратить до снижения Hb ниже 120 г/л и далее возобновить с редукцией дозы на 25%.

Продолжение применения ЭСП свыше 6-8 недель при отсутствии эффекта в виде повышения Hb на 10-20 г/л или снижения потребности в гемотрансфузиях нецелесообразно [I, A]

## **ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ МДС И ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. ПРИМЕНЕНИЕ ЭСП**

У больных МДС низкого/промежуточного-I и низкого риска, оцененного на основании шкалы IPSS, ЭСП с или без Г-КСФ могут использоваться для коррекции анемии. В рандомизированных исследованиях применение ЭСП чаще приводило к нормализации концентрации Hb (36,8-42%), по сравнению с контролем (0-10,8%) [II]. У больных с более высокой исходной концентрацией ЭПО ( $\geq 500$  Е/л) отмечен меньший эффект (27,3%), по сравнению с больными с более низкой исходной концентрацией ЭПО (39,4%). Лечение ЭСП проводится в дозе 40000-60000 МЕ/нед. для эритропоэтина и 150-300 мкг/нед. для дарбепоэтина, по крайней мере, в течение 8-10 недель [B]. При концентрации кольцевых сидеробластов более 15% к терапии ЭСП целесообразно добавить Г-КСФ. Предикторами ответа на ЭСП являются низкая потребность в заместительных трансфузиях эритроцитарной массы (менее 2 ед. в месяц), концентрация эндогенного ЭПО менее 100-200 МЕ/мл и подтип МДС-рефрактерная анемия.

Сразу после аутологичной трансплантации ответ на ЭПО снижен, несмотря на то, что эндогенный ЭПО продуцируется почками в повышенном количестве. Позже чувствительность трансплантированных клеток к ЭПО восстанавливается, и необходимость в гемотрансфузиях уменьшается.

После аллогенной трансплантации ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО наступает быстрее. Однако воспалительные цитокины, реакция трансплантата против

хозяина и иммуносупрессивная терапия вызывают не только снижение продукции эндогенного ЭПО, но и снижают ответ на ЭПО. Применение ЭСП оказалось эффективным после аллогенной трансплантации, однако они должны использоваться в более высоких дозах (до 60 000 МЕ/нед.) [В].

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭСП

Данных относительно различий эффективности и безопасности между различными ЭСП не существует [I].

Тем не менее, в Российской Федерации отсутствует законодательная необходимость проведения клинических исследований для биоаналогов, и к ним применяются такие же требования, как к дженерикам. В связи с высокой сложностью молекул биоаналогов и возможностью существенных изменений эффективности и иммуногенности при применении биоаналогов, по сравнению с оригинальными молекулами, совет экспертов предупреждает о необходимости осторожности при применении препаратов, не прошедших формализованные исследования.

## БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЭСП

ЭСП не должны использоваться у больных с известной гиперчувствительностью к ним или к их компонентам, а также у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией [В]. Их действие на больных с нарушенной функцией печени неизвестно, поэтому у больных с заболеваниями печени их следует применять с осторожностью [D].

Относительный риск тромбоэмболических осложнений повышается на 67% при использовании ЭСП по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,35-2,06) [I]. Использование ЭСП должно быть тщательно обдумано у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений, например с тромбозом в анамнезе, после хирургического пособия, при длительной иммобилизации или ограниченной активности, а также у больных с множественной миеломой, получавших талидомид или леналидомид в комбинации с доксорубицином и кортикостероидами [D]. Данные о профилактическом использовании антикоагулянтов или аспирина отсутствуют.

У больных с хронической почечной недостаточностью описаны случаи истинной эритроцитарной аплазии при применении ЭСП, вызванной нейтрализующими анти-ЭПО антителами [V]. Случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано [II, В].

Другими осложнениями лечения ЭСП являются редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу, артралгии, периферические отеки, незначительную и преходящую боль в месте инъекции [I].

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ СОДЕРЖАНИЯ ЖЕЛЕЗА И ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Необходимы исходное и периодическое измерение НТЖ, СФ и С-реактивного белка [D] в связи с тем, что у части больных на фоне терапии ЭСП быстро развивается абсолютный или функциональный дефицит железа. У больных с анемией и дефицитом железа введение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без применения железосодержащих препаратов или при назначении препаратов железа перорально [II, A].

Поддержка препаратами железа также уменьшает число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов [I].

Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения представлены в таблице 2.

Алгоритм исследования обмена железа должен включать определение НТЖ и СФ. Ориентировочными показателями являются содержание СФ менее 100 нг/мл и НТЖ менее 20%. У онкологических больных при содержании СФ менее 100 нг/мл речь идет об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа, предпочтительно внутривенно, т. к. пероральное железо плохо всасывается и не восполняет недостаток железа. При более высоком СФ (100-800 нг/мл) и НТЖ менее 20% можно думать о функциональном дефиците железа, и лечение ЭСП необходимо дополнить внутривенными препаратами железа. Дополнительными маркерами дефицита железа может служить содержание гипохромных эритроцитов в периферической крови более 5% и концентрации Hb в ретикулоцитах менее 26 пикограмм.

В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.

## БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ:

Семь крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований не показали различий в частоте возникновения нежелательных явлений между группами, получавшими железо внутривенно, и контрольными группами.

Возникновение аллергических и анафилактических реакций в основном связано с применением декстрансодержащих препаратов, даже низкомолекулярных (Европейские данные).

Использование препаратов, содержащих декстран, возможно только в стационаре, с условием доступности оказания противошоковой терапии. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением врача во время введения препарата и непосредственно после него в течение 1 часа.

Согласно Европейским данным, общая частота развития нежелательных явлений на миллион при дозировке 100 мг железа составила 68,9 – у низкомолекулярных декстранов, 12,8 – у сахарозы железа, 3,5 – у железа натрий-глюконата.

Риск развития инфекций: на сегодняшний день у пациентов, получавших препараты железа внутривенно для лечения анемии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, повышения риска развития инфекций не отмечено.

У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе: показано снижение частоты госпитализаций, связанных с инфекциями (относительный риск 0,54,  $P < 0,001$ ), и смертности (относительный риск = 0,61,  $P = 0,08$ ), по сравнению с общей популяцией. Несмотря на это, следует избегать назначения в/в препаратов железа у больных с активным инфекционным процессом [25].

**Таблица 1. Дозы и модификация доз препаратов эритропоэтинов у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию.**

	<b>ЭПО альфа*</b>	<b>ЭПО бета*</b>	<b>Дарбепоэтин альфа*</b>
Начальная доза	150 МЕ/кг × 3 р./нед. 40000 МЕ × 1 р./нед.	30000 МЕ × 1 р./нед.	2,25 мкг/кг × 1 р./нед. 500 мкг × 1 р./3 нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина**	25-50% дозы	25-50% дозы	25-50% дозы
Остановка в назначении	Нб более 130 г/л остановка до менее 120 г/л	Нб более 130 г/л остановка до менее 120 г/л	Нб более 130 г/л остановка до менее 120 г/л
Отмена препарата	После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)		

\* Все эритропоэтины вводятся подкожно.

\*\* Достижение уровня гемоглобина 120 г/л или увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л за 2 недели.

**Таблица 2. Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения.**

Препарат	<b>Железа III гидроксид декстран<sup>1</sup></b>
Наименование производителя, страна	Фармакосмос А/С, Дания
	Внутривенные капельные инфузии Внутривенные инъекции
Способ применения	Внутривенная инъекция 100-200 мг 2-3 раза в неделю в зависимости от содержания гемоглобина Внутривенная капельная инфузия 20 мг железа/кг массы тела. Если общая необходимая доза превышает максимум допустимой суточной дозы, введение должно проводиться в несколько приемов Минимальное время введения – 4-6 часов Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup>



Необходимость введения тест-дозы	Да
	25 мг или 0,5 мл препарата вводится медленной в/в инъекцией в течение 1-2 минут. При отсутствии нежелательных реакций в течение 15 минут можно продолжить введение оставшейся дозы препарата

- 1 Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.
  - 2 Формула Ганзони: Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] × (целевой Hb\* – текущий Hb) [г/дл] \*\* × 2,4\*\*\* + содержание депонированного железа [мг] \*\*\*\*
- \* Целевой уровень Hb у человека с массой тела < 35 кг = 13 г/дл  
 Целевой уровень Hb у человека с массой тела ≥ 35 кг = 15 г/дл.
- \*\* Для перевода Hb [ммоль] в Hb [г/дл] необходимо умножить Hb [ммоль] на коэффициент 1,61145.

<b>Железа III гидроксид сахарозный комплекс<sup>1</sup></b>	<b>Железа карбоксимальтозат<sup>1</sup></b>
1. Риверо П.Л. и Сиа С.А., Аргентина 2. ЗАО «ФармФирма «Сотекс» 3. Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария	Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария
Внутривенно струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата	Внутривенно струйно или капельно
Струйное введение 200 мг железа 3 раза в неделю Капельное введение 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа Минимальное время введения – 3,5 часа Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup>	Струйное введение 200 мг железа 3 раза в неделю Капельное введение 20 мл максимального железа/кг массы тела в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа Минимальное время введения – 15 минут Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup>
Да	Нет
В/в инъекция 20 мг для взрослых и детей с весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг тест-доза – 1,5 мг/кг в течение 1-2 минут (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы с рекомендованной скоростью)	

\*\*\* Коэффициент 2,4 = 0,0034 × 0,07 × 10000;  
 0,0034: содержание железа в гемоглобине ≈ 0,34%;  
 0,07: масса крови ≈ 7% массы тела;  
 10000: коэффициент 1 г/дл = 10000 мг/л.

\*\*\*\* Депо железа у человека с массой тела < 35 кг = 15 мг/кг массы тела.  
 Депо железа у человека с массой тела ≥ 35 кг = 500 мг.

**Таблица 3. Уровни доказательности, используемые в руководствах Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO).**

<b>Уровень доказательности</b>	<b>Тип доказательности</b>
I	Доказательства получены в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т. д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно-корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

<b>Степень</b>	<b>Градация</b>
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

**Рисунок 1. Алгоритм лечения анемии у онкологических больных/**

