

УДК: 616.132-007.271-089.168.1-06:612.124.125]-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.12

УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ

Д. С. Хапченкова¹, А. С. Сенаторова²,
А. Г. Снегирь¹

Донецкий национальный медицинский
университет Украина¹,
Харьковский национальный медицинский
университет²
(г. Лиман, Украина)

Резюме

Цель исследования: определить уровень оксида азота у детей после успешно проведенной хирургической коррекции коарктации аорты, как возможного фактора поддержания артериальной гипертензии.

Материалы и методы: основную группу составили 16 пациентов с артериальной гипертензией, при этом у 6 чел. цифры артериального давления соответствовали показателям характерным для стабильной гипертензии, у 10 чел. – для лабильной гипертензии. Группу контроля составили 15 практически здоровых детей. Возраст пациентов обеих групп составил от 12 до 17 лет. Послеоперационный период детей основной группы составил от 6 до 48 месяцев. Изучен уровень нитрита, как конечного продукта оксида азота, его стабильного метаболита в плазме.

Результаты. Установлено достоверное снижение уровня оксида азота у детей с артериальной гипертензией после успешной хирургической коррекции коарктации аорты. Определена зависимость уровня оксида азота от длительности послеоперационного периода.

Выводы. При проведении суточного мониторинга артериального давления у 16 человек (66,67%) констатирована артериальная гипертензия, при этом у 6 человек цифры артериальной гипертензии были характерны для стабильной гипертензии, у 10 человек – для лабильной гипертензии. В группе детей с артериальной гипертензией уровень оксида азота достоверно ниже, чем в группе здоровых. Уровень оксида азота достоверно выше в группе детей с лабильной гипертензией, чем в группе со стабильной гипертензией. Чем дольше констатирована артериальная гипертензия (длительнее послеоперационный период), тем ниже уровень оксида азота.

Ключевые слова: оксид азота; дети; артериальная гипертензия; коарктация аорты.

Введение

Коарктация аорты относится к группе распространенных врожденных пороков сердца [1]. Лечение данного заболевания – хирургическое. Несмотря на значительно улучшенные результаты реконструктивных операций на дуге аорты, отдаленные результаты до сих пор нельзя назвать вполне удовлетворительными. [2, 3].

Есть достаточно данных, свидетельствующих о том, что у большой группы пациентов (12-28%) развивается артериальная гипертензия (АГ) и системная сосудистая дисфункция без признаков рекоарктации аорты, несмотря на то, что у них нет значительного градиента давления и видимого уменьшенного диаметра аорты по данным компьютерной томографии или ангиографии [2]. Следовательно, актуален поиск возможных причин артериальной гипертензии у детей после успешно проведенной хирургической коррекции.

Широко обсуждается недостаточная продукция оксида азота (NO) вследствие эндотелиальной дисфункции, как фактор, способствующий поддержанию повышенного артериального давления (АД). В литературе представлены данные о роли оксида азота в патогенезе некоторых форм артериальной гипертензии у детей и в клинике у взрослых больных [4]. Однако исследования такого рода, включающие количественное определение уровня оксида азота, как фактора поддержания АГ у детей с КоА, не проводились.

Цель исследования – определить уровень оксида азота у детей после успешно проведенной

хирургической коррекции коарктации аорты, как возможного фактора поддержания артериальной гипертензии; определить возможную зависимость уровня оксида азота от длительности артериальной гипертензии.

Материалы и методы

В данном исследовании 24 пациентам после успешно проведенного хирургического лечения коарктации аорты провели суточное мониторирование артериального давления (СМАД). При проведении СМАД констатировано, что у 16 пациентов (основная группа) цифры АД были характерны для гипертензии, при этом у 6 чел. цифры АД соответствовали показателям характерным для стабильной АГ, у 10 чел. – для лабильной АГ. Группу контроля составили 15 практически здоровых детей. Возраст пациентов обеих групп составил от 12 до 17 лет. Послеоперационный период детей основной группы составил от 6 до 48 месяцев.

Изучен уровень нитрита, как конечного продукта оксида азота, его стабильного метаболита в плазме. Показатель уровня нитрита определяли в сыворотке крови. Забор крови осуществляли утром с 8.00 до 10.00 натощак, обязательным условием было отсутствие медикаментозной терапии. За 3 дня до исследования пациенту назначалась диета, которая исключала продукты, содержащие большое количество экзогенных нитратов (копченые продукты, колбасные изделия, овощи, продукты, содержащие консерванты). Кровь центрифугировали в течение 5 минут при

2000g. Образцы крови депротенизировали путем добавления к 0,4 мл сыворотки 0,8 мл 0,5 N NaOH и 0,8 мл 10% раствора сульфата цинка. Содержимое пробирки перемешивали 30 секунд и центрифугировали в течение 15 минут при 9000 g. 1,5 мл надосатовой жидкости смешивали с равным объемом реактива Грисса (1% сульфаниламида, 0,1% нафтилендиамина, 2,5% фосфорной кислоты) и инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Абсорбцию раствора измеряли при длине волн 546 нм. В качестве стандарта использовали нитрит натрия. Полученные показатели сравнивали с показателями здоровых детей контрольной группы.

Для статистического анализа результатов исследований использовались, когда это было возможно, параметрические статистики: t- критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона (r), регрессионный анализ. В случае, когда ограничения не позволяли их использовать, дополнительно применялись непараметрические статистики: U- тест Манна-Уитни, ранговую корреляцию Спирмена (RSp). Также в работе использовался ANOVA и линейный регрессионный анализ

Результаты и их обсуждение

Уровень метаболитов NO в крови группы пациентов с АГ, без разделения ее на подгруппы составил $4,52 \pm 0,903$ мкмоль/л ($M \pm SD$ – среднее \pm стандартное отклонение). В контрольной группе этот показатель составлял $5,51 \pm 0,694$ мкмоль/л. Сравнительный анализ уровня метаболитов NO в этих группах выявил достоверное снижение его в группе с АГ, а отличия выявлялись как параметрическими ($t = 3,413$; $p < 0,01$), так и непараметрическими тестами ($U = 45,5$; $p < 0,01$) (рис.1).

Разделив группу пациентов с АГ на подгруппы со стабильной и лабильной гипертензией, были проанализированы значения содержания метаболитов NO в этих подгруппах. В группе пациентов со стабильной АГ их уровень составлял $3,95 \pm 0,872$ мкмоль/л, а с лабильной $4,86 \pm 0,772$ мкмоль/л. Подгруппы по содержанию NO достоверно отличались между собой ($U = 11,5$; $p < 0,05$). Еще в большей степени эти подгруппы отличались от контрольной группы: со стабильной АГ ($U = 7,5$; $p < 0,01$) и лабильной АГ ($U = 38,0$; $p < 0,05$) (рис.2).

Одним из наиболее вероятных значимых факторов, который мог повлиять на уровень NO в организме, по нашему мнению, является продолжительность послеоперационного периода (ПОП) и длительность констатации высоких цифр АД (табл.1).

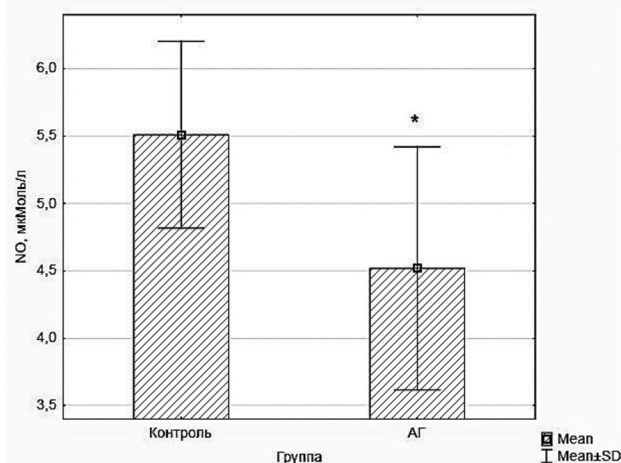


Рис. 1. – Уровень метаболитов NO в крови группы пациентов с АГ и контрольной группе. Примечание: * – достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

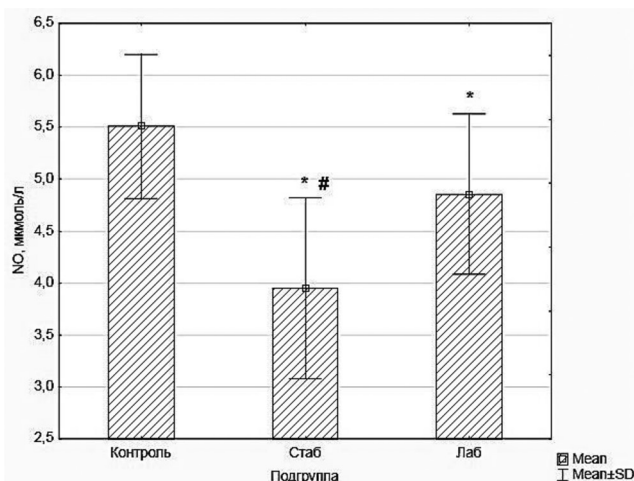


Рис. 2. Уровень метаболитов NO в крови в подгруппах со стабильной (Стаб.) и лабильной АГ (Лаб.) и в контрольной группе. Примечание: * – достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$), # – достоверные отличия между группами с артериальной гипертензией ($p < 0,05$).

Таблица 1

Продолжительность послеоперационного периода

Группы пациентов	ПОП (месяцев)	Минимальные значения	Максимальные значения
АГ	$23,0 \pm 12,07$	6,0	48,0
Стабильная АГ	$28,0 \pm 12,96$	12,0	48,0
Лабильная АГ	$20,0 \pm 11,08$	6,0	42,0

Для оценивания связи между уровнем NO и ПОП мы провели корреляционный анализ. В общей группе АГ связи между оцениваемыми параметрами были достоверно сильными и отрицательными ($r = -0,81$; $p < 0,05$). Значения коэффициента корреляции по Спирману также

были высоки ($RSp = -0,73$; $p < 0,05$).

Для группы стабильная АГ этот параметр был еще выше ($r = -0,88$; $p < 0,05$), ($RSp = -0,83$; $p < 0,05$). В группе лабильная АГ корреляция была средней, но также отрицательной и достоверной ($r = -0,72$; $p < 0,05$), ($RSp = -0,64$; $p < 0,05$).

Таким образом, чем дольше ПОП и длительная констатация повышенного АД, тем ниже уровень NO в крови пациентов с АГ, что согласуется с данными литературы [4].

Чтобы оценить характер зависимости NO в крови пациентов с АГ от длительности ПОП нами был проведен регрессионный анализ и была построена линейная регрессионная модель:

$$NO = -0,81 * ПОП - 0,06$$

Уровень значимости модели в целом нами был оценен по ANOVA и показал высокие значения ($p < 0,001$), что говорит о ее работоспособности. Коэффициент детерминации ($R^2 = 0,66$) показал, что построенная модель учитывает 66% факторов. Анализ остатков (условие нормальности, условие независимости остатков от предсказанных значений) показал на до-статочно хорошее качество модели. Предсказанные значения, рассчитанные при помощи модели, оказались очень близкими реальным и не выходили за коридор 5% погрешности.

Таким образом, данную модель, возможно, успешно использовать, на данном этапе изучения вопроса, для прогнозирования концентрации NO в крови больных с АГ.

Построение данной модели показало, что хотя время ПОП и является очень важным и значимым параметром, влияющим на содержание NO в крови у больных АГ, возможно существуют и иные значимые факторы, влияющие на этот биохимический параметр.

Известно, что сосудистый NO обладает широким спектром биорегуляторных эффектов: оказывает сильное сосудорасширяющее действие, опосредует эффекты эндотелийзависимых вазодилаторов (ацетилхолин, брадикинин), препятствует сужению сосудов эндотелином-1, высвобождению норадреналина окончаниями симпатических нейронов. Нарушение NO-зависимой релаксации артерий может быть вызвано как генетически обусловленным снижением продукции NO за счет нарушения NO-оксидазной активности эндотелия, так и вследствие ускоренной его деградации при оксидативном стрессе [5].

Эндотелий вовлекается в патологический процесс на ранних стадиях артериальной гипертензии. В этих условиях продукция NO снижается, а эндотелина-1 нарастает, способствуя гипертрофии сосудистой стенки [6].

Эндотелиальная дисфункция, генез которой окончательно не установлен, является одним из ведущих патогенетических механизмов реализации АГ. Генетически обусловленная эндотелиальная дисфункция, вследствие которой происходит снижение синтеза вазодилаторов и гиперпродукция вазопрессоров, может быть первичным звеном в патогенезе развития артериальной гипертензии.

Литература

1. Соинов ИА, Синельников ЮС, Горбатов АВ, Ничай НР, Иванцов СМ, Корнилов ИА, и др. Артериальная гипертензия у пациентов после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(2):102-12.
2. Горбатов ЮН, Синельников ЮС, Соинов ИА, Корнилов ИА, Кшановская МС, Горбатов АВ, и др. Хирургическая коррекция аномалий дуги аорты у младенцев в условиях искусственного кровообращения. Хирургия. 2015;8:18-21.
3. O'Sullivan JJ, Derrick G, Darnell R. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement. Heart. 2002;88(2):163-6.

С другой стороны, нарушение функций эндотелия может быть вторично, поскольку органом-мишенью при АГ является эндотелий [7, 8].

Прогрессирование АГ связано с воздействием повышенного АД на стенку сосудов, дисбалансом между вазоконстрикторами и вазодилаторами, что в конечном итоге способствует развитию атеросклероза [9]. Достаточно хорошо изучена физиологическая роль NO, уровень которого снижается при АГ, как антиатерогенного фактора [10].

Известно, что повышенное содержание в крови нитритов и нитратов имеет большое компенсаторно-адаптивное значение на ранних этапах АГ, но при дальнейшем развитии заболевания избыточное образование NO сменяется прогрессирующим снижением его продукции с ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации. [11].

Исследуя NO-систему у детей с высоким нормальным АД установлено наличие отрицательной корреляционной связи между содержанием NO и длительностью регистрации повышенных цифр АД. Доказано, что чем более продолжительно сохранение повышенного уровня АД, тем ниже уровень оксида азота, что согласуется с данными нашего исследования [4].

Выводы

1. При проведении суточного мониторирования артериального давления у 16 человек (66,67%) констатирована артериальная гипертензия, при этом у 6 человек цифры АД были характерны для стабильной гипертензии, у 10 человек – для лабильной гипертензии.
2. В группе детей с АГ уровень оксида азота достоверно ниже, чем в группе здоровых.
3. Уровень оксида азота достоверно выше в группе детей с лабильной гипертензией, чем в группе со стабильной гипертензией.
4. Чем дольше констатирована АГ (длительнее послеоперационный период), тем ниже уровень оксида азота.

Перспективы дальнейших исследований

Проблема эндотелиальной дисфункции имеет доказанное клиническое значение и диктует необходимость изучения у детей как в до- так и в послеоперационном периоде хирургической коррекции КоА. Раннее выявление эндотелиальной дисфункции и своевременное устранение ее последствий позволит предотвратить жизнеугрожающие состояния и значительно улучшить качество жизни данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы не заявляли какого-либо конфликта интересов.

References

1. Soyнов IA, Sinel'nikov YuS, Gorbatykh AV, Nichay NR, Ivantsov SM, Kornilov IA, i dr. Arterial'naya gipertenziya u patsientov posle korrektsii koarktatsii i gipoplazii dugi aorty. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya [Arterial hypertension in patients with repaired coarctation and hypoplastic aortic arch]. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2015;19(2):102-12 (in Russian).
2. Gorbatykh YuN, Sinel'nikov YuS, Soyнов IA, Kornilov IA, Kshanovskaya MS, Gorbatykh AV, i dr. Khirurgicheskaya korrektsiya anomalii dugi aorty u mladentsev v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya [Surgical treatment of aortic arch malformations in infants under cardiopulmonary bypass]. Khirurgiya. 2015;8:18-21 (in Russian).

4. Дудчак АП. Прогнозирование развития стабильной артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением. *Здоровье ребенка*. 2011;8:70-4.
5. Wood KC, Cortese-Krott MM, Kovacic JC, Noguchi A, Liu VB, Wang X, et al. Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(8):1861-71. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.301068
6. Kallio K, Jokinen E, Saarinen M, Hämäläinen M, Volanen I, Kaitosaari T, et al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(2):196-203. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.857771.
7. Драпкина ОМ, Дикур ОН. Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидно-нижающую терапию. *Болезни сердца и сосудов*. 2010;1:49-53.
8. Занина ЕВ, Чистякова ГН, Газиева ИА. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью. *Педиатрия. Журнал им. ГН. Сперанского*. 2013;92(2):21-3.
9. Sinha MD, Reid CJ. Evaluation of blood pressure in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(6):577-84.
10. Каладзе НН, Янина ТЮ, Ревенко НА. Роль асимметричного диметиларгинина в патогенезе артериальной гипертензии у детей. *Здоровье ребенка*. 2013;5(48):77-80.
11. Бессонова ИН. Эндотелиальная функция и вазоактивные факторы у подростков с артериальной гипертензией и гиперурикемией. *Современная педиатрия*. 2014;5(61):53-8.

Russian).

3. O'Sullivan JJ, Derrick G, Darnell R. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement. *Heart*. 2002;88(2):163-6.
4. Dudchak AP. Prognozovanie razvitiya stabil'noy arterial'noy gipertenzii u detey s vysokim nor-mal'nym arterial'nym davleniem [Predicting the development of stable hypertension in children with high normal blood pressure]. *Zdorov'e rebenka*. 2011;8:70-4. (in Russian).
5. Wood KC, Cortese-Krott MM, Kovacic JC, Noguchi A, Liu VB, Wang X, et al. Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(8):1861-71 doi: 10.1161/ATVBAHA.112.301068
6. Kallio K, Jokinen E, Saarinen M, Hämäläinen M, Volanen I, Kaitosaari T, et al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(2):196-203 doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.857771.
7. Drapkina OM, Dikur ON. Korrektsiya endotelial'noy disfunktsii: aktsent na lipidonizhayush-chuyu terapiyu [Correction of endothelial dysfunction: focus on lipid-lowering therapy]. *Bolezni serdtsa i sosudov*. 2010;1:49-53 (in Russian).
8. Zanina EV, Chistyakova GN, Gazieva IA. Funktsional'noe sostoyanie endoteliya u donoshennykh novorozhdennykh, rodivshikhsya ot zhenshchin s gipertonicheskoy bolezn'yu [Functional state of the endothelium in term infants born from women with essential hypertension]. *Pediatriya. Zhurnal im. GN Speranskogo*. 2013;92(2):21-3 (in Russian).
9. Sinha MD, Reid CJ. Evaluation of blood pressure in children. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2007;16(6):577-84.
10. Kaladze NN, Yanina TYu, Revenko NA. Rol' asimmetrichnogo dimetilarginina v patogeneze arterial'noy gipertenzii u detey [The role of asymmetric dimethylarginine in the pathogenesis of hypertension in children]. *Zdorov'e rebenka*. 2013;5(48):77-80 (in Russian).
11. Bessonova IN. Endotelial'naya funktsiya i vazoaktivnye faktory u podrostkov s arterial'noy gipertenziei i giperurikemiei [Endothelial function and vasoactive factors in adolescents with arterial hypertension and hyperuricemia]. *Sovremennaya pediatriya*. 2014;5(61):53-8 (in Russian).

РІВЕНЬ ОКСИДУ АЗОТУ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ КОАРКТАЦІЇ АОРТИ

Д. С. Хапченкова¹, Г. С. Сенаторова², А. Г. Снегир¹

Донецький національний медичний університет
Україна¹, Харківський національний
медичний університет²
(м. Лиман, Україна)

Резюме

Мета дослідження: визначити рівень оксиду азоту у дітей після успішно проведеної хірургічної корекції коарктації аорти, як можливого фактору підтримки артеріальної гіпертензії.

Матеріали і методи: основну групу склали 16 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, при цьому у 6 дітей цифри артеріального тиску відповідали показникам характерним для стабільної гіпертензії, у 10 дітей – для лабільної гіпертензії. Групу контролю склали 15 практично здорових дітей. Вік пацієнтів обох груп склав від 12 до 17 років. Післяопераційний період дітей основної групи склав від 6 до 48 місяців. Вивчено рівень нітриту, як кінцевого продукту оксиду азоту, його стабільного метаболіту в плазмі.

Результати. Встановлено достовірне зниження рівня оксиду азоту у дітей з артеріальною гіпертензією після успішної хірургічної корекції коарктації аорти. Визначена залежність рівня оксиду азоту від тривалості післяопераційного періоду.

Висновки. При проведенні добового моніторингу артеріального тиску у 16 осіб (66,67%) констатована артеріальна гіпертензія, при цьому у 6 ді-

THE LEVEL OF NITRIC OXIDE IN CHILDREN AFTER SURGICAL TREATMENT OF COARCTATION OF THE AORTA

D. Khapchenkova¹, A. Senatorova², A. Snegir¹

Donetsk National Medical University Ukraine¹,
Kharkov National Medical University²
(Liman, Ukraine)

Summary

The aim of the study: to determine the level of nitric oxide in children after a successful surgical correction of the coarctation of the aorta as a possible factor in maintaining arterial hypertension.

Materials and methods: the main group consisted of 16 patients with arterial hypertension, in 6 patients arterial pressure was characteristic of stable hypertension, in 10 patients – for labile hypertension. The control group consisted of 15 practically healthy children. The age of the patients of both groups was from 12 to 17 years. The postoperative period of children in the main group was 6 to 48 months. The level of nitrite as a final product of nitric oxide, its stable metabolite in plasma was studied.

Results. There is a significant reduction in the level of nitric oxide in children after successful surgical correction of the aortic coarctation. The dependence of the level of nitric oxide on the long-term postoperative period was determined.

Conclusions. When 24-hour monitoring of arterial pressure was performed, 16 patients were diagnosed

тей цифри артеріального тиску були характерні для стабільної гіпертензії, у 10 осіб – для лабільною гіпертензії. У групі дітей з артеріальною гіпертензією рівень оксиду азоту достовірно нижчий, ніж в групі здорових. Рівень оксиду азоту достовірно вище в групі дітей з лабільною гіпертензією, ніж в групі зі стабільною гіпертензією. Чим довше констатована гіпертензія (довший післяопераційний період), тим був нижчий рівень оксиду азоту.

Ключові слова: оксид азоту; діти; артеріальна гіпертензія; коарктація аорти.

Контактна інформація:

Сенаторова Ганна Сергіївна - доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету, (м. Харків, Україна).

Контактна адреса: вул. Озерянська, 5, м. Харків, 61093, Україна.

Контактний телефон: +38067 723 9227

e-mail: ganna.senatorova@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

Контактная информация:

Сенаторова Анна Сергеевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина).

Контактный адрес: вул. Озерянська, 5, г. Харьков, 61093, Украина.

Контактный телефон: +38067 723 9227

e-mail: ganna.senatorova@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

Contact Information:

Ganna Senatorova - doctor of medical sciences, professor of the Department of Pediatrics №1 and neonatology of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

Contact address: 5 Ozeryanska St., Kharkov, 61093, Ukraine.

Contact phone: +38067 723 9227

e-mail: ganna.senatorova@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

with arterial hypertension (66, 67%), hypertension rates were typical for stable hypertension in 6 people, and 10 patients had labile hypertension. The level of nitric oxide is significantly lower in the group of children with arterial hypertension than in the control group. The level of nitric oxide is significantly higher in children with the labile hypertension than in the group with the stable hypertension. The longer arterial hypertension is established (the longer the postoperative period), the lower the level of nitric oxide.

Key words: Nitric oxide; Children; Arterial hypertension; Coarctation of the aorta.

© Д. С. Хапченкова, А. С. Сенаторова, А. Г. Снегирь, 2018

© D. Khapchenkova, A. Senatorova, A. Snegir, 2018

Надійшло до редакції 06.02.2018
Підписано до друку 15.06.2018