

КОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА И КАРДИИ

Проф. Ханевич М.Д., член-корр. РАМН, проф. Селиванов Е.А., Гипарович М.А.,
доц. Карасева Н.А.

ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», г. Санкт-Петербург

ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

Телефон: 8-911-842-59-52

e-mail: surgerytransfus@mail.ru

Аннотация. В работе представлен анализ использования инфузионного антигипоксанта фумаратсодержащего раствора мафусол в составе послеоперационной инфузионной терапии у больных раком пищевода и кардии. Даны основные звенья развития гипоксии у этих пациентов. Показан лечебный эффект применения мафусола у 75 больных раком пищевода и кардии, которым были выполнены радикальные хирургические вмешательства, с проведением одновременных манипуляций в грудной полости и животе.

Ключевые слова: рак пищевода, кардиоэзофагеальный рак, гипоксия, мафусол, инфузионная терапия

HYPOXIA CORRECTION DURING POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH ESOPHAGUS AND CARDIA CANCER

Professor Khanevich M. D, Corresponding member the Russian Academy of Medical Science ,
professor Selivanov E.A., Giparovich M. A, assistant professor Karaseva N.A.

Federal State Institution «Russian scientific research institute of hematology and transfusiology of Federal Medical and Biological Agency», St.-Petersburg

State Healthcare Institution «City clinical oncologic dispensary», St.-Petersburg

191024, St.-Petersburg, ul. 2-ya Sovetskaya, 16.

Tel: 8-11-842-59-52

e-mail: surgerytransfus@mail.ru

Abstract. The work contains an analysis of use of infusion antihypoxant - fumarate-containing solution mafusol as part of postoperative infusion therapy in patients with esophagus and cardia cancer. Basic stages of development of hypoxia in these patients are given. The medical effect of use of mafusol in 75 patients with esophagus and cardia cancer, which have undergone radical surgeries with simultaneous manipulations in thoracic cavity and abdomen is

shown.

Keywords: esophagus cancer, cardioesophageal cancer, hypoxia, mafusol, infusion therapy

Составной частью лечения больных раком пищевода и кардии является послеоперационная инфузионная терапия. К настоящему времени накоплен большой научный и клинический опыт применения различных инфузионных препаратов в составе послеоперационной интенсивной терапии у этих больных. Тем не менее, как отечественными, так и зарубежными учеными, пристально изучаются возможности использования новых инфузионных сред для коррекции гипоксических состояний [4,6,9].

Это связано с неизбежной у этой категории больных обширной операционной травмой [7,20,21,22], интраоперационной кровопотерей [12,17,23], выраженным снижением объема легочной вентиляции [1,24,25,26], болевым синдромом. Все эти факторы способствуют развитию гипоксии, которая требует проведения лечебных мероприятий, таких как продленная ИВЛ, препаратов, улучшающих реологические свойства крови и микроциркуляцию, инфузионных антигипоксантов и др. Особенно это касается лиц пожилого и старческого возраста, с наличием тяжелой сопутствующей патологии со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем [10, 11,27,28].

Установлено, что причинами нарушения продукции энергии в гипоксической клетке являются: расстройства внешнего дыхания, газообменной функции легких, кислородтранспортной функции крови, системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции, эндо- и экзотоксическое воздействие на энергетические структуры [3, 14].

В основе всех форм гипоксии лежит механизм нарушения митохондриального окислительного фосфорилирования, вследствие снижения поступления кислорода к митохондриям. В результате подавляется активность НАД-зависимых оксидаз цикла Кребса при начальном сохранении активности ФАД-зависимой сукцинат-оксидазы, ингибирующейся при ещё более глубокой гипоксии. Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и, следовательно, вызывает прогрессирующий дефицит АТФ - универсального источника энергии в клетке. Дефицит энергии обуславливает качественно однотипные

метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях организма. Усиливающийся при гипоксии гликолиз частично компенсирует недостаток АТФ, однако быстро вызывает накопление лактата и развитие ацидоза с результирующим аутоингибированием гликолиза [18].

В результате идет истощение внутренних энергетических резервов, деструкция клеточных мембран, разрушение клеточных структур и гибель клетки [13].

Следовательно, медикаментозная коррекция гипоксии подразумевает воздействие непосредственно на процессы митохондриального окисления и наработку дополнительных энергетических субстанций в условиях недостаточной подачи кислорода [8,13, 14].

Среди полифункциональных растворов, которые могли бы значительно повысить лечебную эффективность послеоперационной инфузионной терапии, наибольшие перспективы имеют препараты, содержащие антигипоксические вещества, механизм действия которых осуществляется за счет инверсивных превращений системы сукцинат-фумарат-малат и, сопровождающиеся генерацией АТФ в условиях гипоксии [3,14,19]. К таким препаратам относится созданный в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии мафусол [13,15,16].

Фумарат, являясь одним из компонентов цикла Кребса, хорошо проникает через мембраны и легко утилизируется в митохондриях. При чрезвычайно выраженной гипоксии происходит трансформация схемы образования АТФ в системе сукцинат-фумарат-малат, т.е. реакция начинает протекать в обратном направлении. Фумарат превращается в сукцинат с накоплением последнего. Эта обратная реакция явилась логичным обоснованием применения фумарата в качестве антигипоксанта [8,13,14].

В состав мафусола входят: натрия фумарат – 14 г, натрия хлорид – 6 г, калия хлорид – 300 мг, магния хлорид – 120 мг, вода для инъекций до 1000 мл. Его осмолярность составляет 400-410 мОсм/л. Мафусол выпускается во флаконах для кровозаменителей по 450 мл.

В хирургической практике мафусол зарекомендовал себя как препарат выбора в комплексном лечении заболеваний, осложненных массивной кровопотерей, тяжелой интоксикацией, травматическим шоком [2,5,15,19].

Исследования по изучению эффективности применения мафусола в комплексе послеоперационной инфузионной терапии нами проведены у 35 больных, радикально оперированных по поводу рака пищевода и кардии. Они составили основную группу. Мужчин было 24, женщин 11. Средний возраст больных – 65 лет.

В контрольную группу вошли 40 больных, перенесших радикальные хирургические вмешательства по поводу рака пищевода и кардии, которым в комплексе

послеоперационной инфузионной терапии вместо мафусола применялся сбалансированный солевой раствор Рингера. Среди них мужчин было 35, женщин - 5. Средний возраст больных – 62 года.

Причинами хирургического вмешательства явились (табл. 1): рак среднегрудного отдела пищевода – 35 больных (15 больных в основной группе и 20 больных в контрольной группе); рак нижнегрудного отдела пищевода – 25 больных (11 больных в основной группе и 14 больных в контрольной группе); кардиоэзофагеальный рак – 15 больных (9 больных в основной группе и 6 больных в контрольной группе).

Таблица 1

Распределение больных по локализации опухоли

Группы больных	Всего	Рак среднегрудного отдела пищевода	Рак нижнегрудного отдела пищевода	Кардио-эзофагеальный рак
Программа инфузионной терапии включала мафусол (основная)	35	15	11	9
Программа инфузионной терапии включала раствор Рингера (контрольная)	40	20	14	6
Всего	75	35	25	15

У 37 (49,3%) больных установлен рак III стадии (табл. 2). Реже определялся рак второй стадии – 27 (36,0%). Четвертая стадия опухолевого процесса была выявлена лишь у 10 (13,3%) оперированных больных, а первая – у 1 (1,3%).

Таблица 2

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса

Группы больных	Всего	Стадия опухолевого процесса				
		I	IIA	IIB	III	IV
Основная	35	-	11	1	16	7
Контрольная	40	1	10	5	21	3
Всего	75	1	21	6	37	10

У всех оперированных больных имела место сопутствующая патология. В большинстве случаев пациенты страдали заболеваниями сердечно-сосудистой (ХИБС, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность) и дыхательной систем организма (табл. 3).

Таблица 3

Характер сопутствующих заболеваний*

Сопутствующие заболевания	Группы больных		Всего
	Основная	Контрольная	
1. Заболевания сердечно-сосудистой системы:	33	32	65
а) ИБС, атеросклеротический кардиосклероз;	28	30	58
- постинфарктный кардиосклероз	3	2	5
б) гипертоническая болезнь	20	19	39
в) нарушения ритма	3	5	8
г) миокардиодистрофия	3	1	4
д) сердечная недостаточность	31	22	53
2. Заболевания дыхательной системы (ХОБЛ):	10	10	20
а) дыхательная недостаточность	6	3	9
б)сердечно-легочная недостаточность	4	3	7
3. Заболевания пищеварительной системы:	6	8	14
а) язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки	3	5	8
б) желчнокаменная болезнь	2	1	3
в) хронический панкреатит	1	2	3
4. Заболевания печени :	4	5	9
а) хронический вирусный гепатит	2	3	5
б) жировая дистрофия печени	2	2	4
5. Заболевания почек:	3	4	7
а) кисты почек	1	2	3
б) мочекаменная болезнь	1	1	2
в) хронический пиелонефрит	1	1	2
6. Заболевания эндокринной системы (сахарный диабет II тип)	1	2	3
7. Заболевания нервной системы (последствия острого нарушения мозгового кровообращения)	1	1	2
Всего	35	40	75

Радикальные хирургические вмешательства были произведены после осуществления предоперационной подготовки, которая имела продолжительность от 5 до 14 дней. Всего было выполнено 7 видов операций (табл. 4). При этом в 59 (78,7%) случаях операции сопровождались выполнением как из лапаротомного, так и торакотомного доступа, в 16 (21,3%) случаях производилась лапаротомия с диафрагмотомией.

Таблица 4

Распределение больных по характеру хирургического вмешательства

Характер оперативного вмешательства	Всего	Группы больных	
		Основная	Контрольная
1. Резекция пищевода по Льюису	51	19	32
2. Гастрэктомия с резекцией пищевода	12	7	5
3. Проксимальная резекция желудка с резекцией пищевода	4	3	1
4. Экстирпация пищевода с наложением эзофаго-гастроанастомоза на шее	3	3	-
5. Резекция пищевода по Тореку	2	2	-
6. Резекция пищевода по Гарлоку	2	-	2
7. Резекция пищевода с наложением пищеводно-толстокишечного анастомоза на шее	1	1	-
Всего	75	35	40

Все больные после проведенных хирургических вмешательств помещались в отделение реанимации и интенсивной терапии. Им проводилась комплексная интенсивная терапия, включающая обезболивание комбинацией опиоидных препаратов с нестероидными противовоспалительными средствами и длительной эпидуральной блокадой, инфузионно-трансфузионная терапия с учетом объема интраоперационных инфузий и кровопотери. Проводилась также профилактическая антибиотикотерапия комбинацией цефалоспоринов IV-го поколения и метронидазола. Продолжалась терапия ранее назначенными препаратами с целью профилактики дестабилизации течения сопутствующей патологии.

Клиническими и лабораторными исследованиями было установлено, что в послеоперационном периоде у всех больных развивались нарушения газотранспортной функции крови, что выражалось гипоксемией и гиперкапнией. Значительной выраженности эти изменения достигали через час после хирургического вмешательства и сохранялись на протяжении первых двух суток после операции. Однако уже с третьих

послеоперационных суток, отмечалась положительная динамика со стороны показателей газотранспортной функции крови, которые достигали своих нормальных значений к пятым суткам после операции.

Больные основной группы с первых суток послеоперационного периода начинали получать мафусол в объеме 1200 мл в сутки. Длительность его применения определялась в индивидуальном порядке и составляла 5-7 суток. В контрольной группе инфузии мафусола заменялись на инфузии солевого раствора Рингера.

Антигипоксический эффект мафусола оценивался по лабораторным данным. До и после инфузии исследовались показатели кислотно-основного состояния: pH крови, дефицит буферных оснований крови (BE), стандартный бикарбонат крови (SB)) (табл. 5).

Таблица 5

Динамика показателей pH и бикарбонатов венозной крови в послеоперационном периоде у больных раком пищевода и кардии

Послеоперационные сутки		Группы больных	
До операции		Основная	Контрольная
	pH	7,41±0,02	7,40±0,02
	SB (ммоль/л)	26,2±2,4	26,4±2,7
	BE (ммоль/л)	-1,5±0,3	-1,3±0,2
Через час после операции	pH	7,27±0,02	7,25±0,02 **
	SB (ммоль/л)	20,9±1,8	19,9±2,2 **
	BE (ммоль/л)	-7,9±0,2	-7,8±0,1 **
1-е	pH	7,32±0,02	7,27±0,02 *
	SB (ммоль/л)	22,4±1,8	22,3±2,3 **
	BE (ммоль/л)	-5,8±0,1	-6,4±0,2
2-е	pH	7,32±0,01	7,27±0,01 *
	SB (ммоль/л)	25,1±1,4	23,7±1,6 *
	BE (ммоль/л)	-0,3±0,3	-3,4±0,4
3-е	pH	7,34±0,01	7,30±0,02
	SB (ммоль/л)	25,4±0,2	24,3±0,1
	BE (ммоль/л)	-0,1±0,2 *	-1,8±0,3
4-е	pH	7,42±0,03	7,34±0,02
	SB (ммоль/л)	26,3±0,3	24,8±0,1
	BE (ммоль/л)	0,1±0,3	-1,2±0,4
5-е	pH	7,42±0,02 *	7,39±0,01
	SB (ммоль/л)	26,7±0,8 *	26,2±1,1
	BE (ммоль/л)	0,3±0,1 *	0,1±0,2

* не достоверно к исходным значениям ($P>0,05$).

** не достоверно к основной группе ($P>0,05$).

У всех больных обеих групп развивался метаболический ацидоз, что подтверждалось снижением pH, стандартного бикарбоната (SB) и дефицита буферных оснований (BE) крови. Наибольшей выраженности метаболический ацидоз достигал уже через час после операции (pH 7,27±0,02; BE -7,9±0,2; SB 20,9±2,8 – в основной группе, pH 7,25±0,02; BE 7,8±0,1; SB 19,9±2,3 – в контрольной группе). Причем достоверных различий между показателями в обеих группах не наблюдалось ($p>0,05$).

С началом инфузии мафусола в основной группе отмечалось достоверное увеличение показателей рН крови уже с первых послеоперационных суток - $pH=7,32\pm0,02$. В последующем наблюдалась его стабилизация и установление на нормальных значениях на четвертые сутки после операции - $pH=7,38\pm0,02$.

О ликвидации метаболического ацидоза в основной группе больных свидетельствовал факт изменений показателя дефицита оснований ВЕ на значения с положительным знаком на четвертые послеоперационные сутки и достоверный рост значений стандартного буфера плазмы крови уже с первых суток после операции.

В контрольной группе также наблюдалось улучшение показателей кислотно-основного состава крови. Однако этот процесс происходил значительно медленнее, чем в основной. Так, в контрольной группе достоверное увеличение показателей рН крови и стандартного буфера плазмы крови наблюдалось только с третьих суток после операции. Кроме того, с первых по пятые сутки после операции показатели рН, ВЕ и SB в контрольной группе были достоверно ниже, чем в основной группе.

Включение мафусола в комплекс послеоперационной инфузионной терапии позволило снизить частоту послеоперационных осложнений (табл. 6).

Таблица 6

**Структура послеоперационных осложнений у больных раком пищевода и кардии
после радикальных хирургических вмешательств**

<i>Осложнения</i>	Группы больных		Всего
	Основная	Контрольная	
1. Сердечная недостаточность	4	11	15
2. Пневмония	4	4	8
3. Гнойный трахеобронхит	1	5	6
4. Нагноение раны	2	4	6
5. Несостоятельность анастомоза	1	3	4
6. Острый панкреатит	1	1	2
7. Эмпиема плевры	1	-	1
8. Некроз желудочного трансплантата	1	-	1
9. Перфорация острой язвы желудочного трансплантата	1	-	1
<i>Всего</i>	16	28	44

В группе больных, получавших мафусол, отмечалось значительное снижение частоты развития сердечной недостаточности. Также наблюдалось и уменьшение количества воспалительно-гнойных осложнений (пневмония, гнойный трахеобронхит, эмпиема плевры, нагноение послеоперационной раны). Данные

осложнения в основной группе развились у 8 больных, тогда как в контрольной группе они возникли у 13 больных.

Применение фумаратсодержащего антигипоксанта также способствовало и снижению послеоперационной летальности практически в три раза (рис. 1).

Рисунок 1



Послеоперационная летальность у больных раком пищевода и кардии после радикальных хирургических вмешательств

В группе больных, получавших мафусол, летальные исходы отмечены у 4 больных, тогда как в контрольной группе – у 13 больных.

Таким образом, применение мафусола в комплексе послеоперационной инфузионной терапии у больных раком пищевода и кардии, способствовало адаптации клетки к гипоксии и улучшению ее энергообмена в условиях гипоксемии, что, в свою очередь, приводило к уменьшению выраженности метаболического ацидоза и проявлялось в улучшении показателей рН крови, стандартного бикарбоната крови и дефицита буферных оснований. Включение мафусола в комплекс послеоперационной инфузионной терапии позволил снизить послеоперационную летальность и уменьшить количество послеоперационных осложнений, что было связано, главным образом, с уменьшением количества сердечно-сосудистых и воспалительно-гнойных осложнений.

Список литературы:

1. Аманиязова С.К., Шепонина Д.А., Кассиль В.Л. Функция внешнего дыхания у больных раком пищевода до и после операции // Анестезиология и реаниматология. – 1992. - №1. – С.32-34.
2. Вербицкий В.Г. Современные возможности коррекции постгеморрагической гипоксии при массивных язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Применение инфузионных антигипоксантов и искусственных переносчиков кислорода в хирургии: Сб. науч. трудов. - СПб., 1999. - С. 5-11.
3. Герасимова М.Л. Изучение биологических свойств нового препарата антигипоксического действия «Конфумин» в эксперименте: Дис....канд. мед. наук.

– СПб., 2007. – 159с.

4. Гипарович М.А., Карасева Н.А., Гунят Р.Я. Применение фумаратсодержащих растворов в послеоперационной терапии больных раком пищевода и кардии // Трансфузиология. – 2009. - №1-2(том 10). – С.22.
5. Голубцов В.В. Опыт применения кровезаменителей Мафусол и Полиоксидин в лечении острой массивной кровопотери // Вест. интенсивной терапии. – 2004. - №5. – С. 196-199.
6. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. –М., - 2007 – С. 293-310.
7. Кавайкин А.Г. Современное состояние проблемы легочных осложнений после операций по поводу рака пищевода и кардиального отдела желудка // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. - №2. – С. 150-153.
8. Кочетыгов Н.И. Применение синтетических антигипоксантов при инфузионной терапии шока // Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы: Материалы Рос. науч. конф. – СПб., 1994. – С.40.
9. Лебединский К.М. Операционный риск при резекции пищевода с одноэтапной внутригрудной эзофагопластикой // Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. – СПб., 1997. – 30с.
10. Мазурина О.Г. Гипоксические состояния после операций по поводу рака пищевода и кардиального отдела желудка // Автореф. ...дис. д-ра мед. наук. – М., 1993. – 38с.
11. Манихас Г.М., Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Гипарович М.А., Карасева Н.А., Чалаев А.Г., Ларин Д.Б., Балахнин П.В. Лечение гнойных осложнений, возникших вследствие несостоятельности эзофагогастро- или эзофагоюнального анастомоза // Вестник гематологии. – 2010. – Том 4. - №1. – С.44-45.
12. Плесков А.П. Состояние центральной гемодинамики и прогностическое значение гипердинамии кровообращения после онкологических операций на пищеводе // Анестезиология и реаниматология. – 2001. - №5. – С.33-36.
13. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. и др. Разработка препаратов антигипоксического действия на основе фумарата натрия // Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы: Тез. Докл. Рос. науч. конф. – СПб., 1994. – С. 85.
14. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А. Экспериментальная оценка антигипоксических и антиоксидантных свойств коллоидного

- кровезаменителя полифункционального действия – «Полиоксифумарин» // Применение инфузионных антигипоксантов и искусственных переносчиков кислорода в хирургии: Сб. науч. трудов. - СПб., 1999. - С. 62-67.
15. Селиванов Е.А., Ханевич М.Д., Скрыбин О.Н., Фадеев Р.В., Гипарович М.А. Современное состояние и перспективы использования инфузионных антигипоксантов в хирургии // Пятиминутка. - №1(2). – 2008. – С. 13-17.
16. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. Инфузионные растворы антигипоксического действия на основе фумарата натрия // Применение инфузионных антигипоксантов и искусственных переносчиков кислорода в хирургии: Сб. науч. трудов. – СПб., 1999. – С.69-75.
17. Феофанова А.В., Манихас Г.М., Гипарович М.А., Ханевич М.Д., Карасева Н.А. Гемотрансфузии у больных с онкологическими заболеваниями грудной полости // Трансфузиология. – 2009. - №1-2(том 10). – С.67.
18. Ханевич М.Д., Баранчук В.Н., Слепнева Л.В. и др. Влияние мафусола на кислотно-основное состояние и концентрацию продуктов перекисидации у больных острым разлитым перитонитом и желудочно-кишечным кровотечением // Актуальные проблемы трансфузиологии: Сб. науч. трудов. - М., 1990. – С. 42-46.
19. Ханевич М.Д., Новожилов И.А., Афонова В.А., Селиванов Е.А. Применение полиоксифумарина при лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений // Применение инфузионных антигипоксантов и искусственных переносчиков кислорода в хирургии: Сб. науч. тр. / Воен.-мед.- акад. – СПб., 1999. – С. 97-111.
20. Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Гипарович М.А., Карасева Н.А. Пути улучшения эффективности послеоперационной инфузионно-трансфузионной терапии больных раком пищевода и кардии //Здравоохранение Таджикистана. – 2009. - №3. – С.89-91.
21. Ханевич М.Д., Гипарович М.А., Тюменцев И.В. Возможность коррекции послеоперационных метаболических и электролитных нарушений с помощью фумаратсодержащих растворов у больных раком пищевода и кардии //Здравоохранение Таджикистана. – 2009. - №3. – С.98.
22. Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Гипарович М.А., Карасева Н.А. Профилактика послеоперационных воспалительно-гнойных осложнений при радикальных

- операциях по поводу рака пищевода //Вестник гематологии. – 2010. – Том 4. - №1. – С.72-73.
23. Atkins B.Z., Shan A.S., Hutcheson K.A. Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol.78. – P.1170-1176.
24. Baudouin S.V. Lung injury after thoracotomy // Brit. J. Anaesth. – 2003. – Vol. 91. – P. 132-142.
25. Cui Y. Pulmonary complication after esophagectomy //Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol.74. – P.1747.
26. Dumont P., Wihlm J.M., Yentz J.G., Respiratory complication after surgical treatment of esophageal cancer/ A study of 309 patients according to the type resection // Europ. J. Cardiothorac. Surg. – 1995. – Vol.9. – P.539-543.
27. Fang W., Kato H., Tachimori Y. Analysis of pulmonary complication after three-field lymph node dissection for esophageal cancer // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol.76. – P.903-908.
28. Ferguson M.K., Durkin A. Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 123(4). – P. 661-669.