

УДК 617.5-089:616.33-036.65

КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ОСТРЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

¹Давыдкин В.И., ^{1,2}Кияйкина О.М., ¹Медвежонкова А.Ю.

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: mgu-hospital.surgery@yandex.ru;

²ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4», Саранск, e-mail: mgu-hospital.surgery@yandex.ru

Острые повреждения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки играют значимую роль в прогнозе лечения больных в критических состояниях. В статье даются результаты диагностики и лечения желудочных кровотечений у 116 пациентов с эрозивно-язвенными повреждениями гастродуоденальной слизистой. Установлено, что наиболее часто острые кровотечения возникают у лиц, поступивших с нарушениями кровообращения, политравмой, принимающих нестероидные, антитромбоцитарные и антикоагулянтные препараты. При гастродуоденальном кровотечении у пациентов с синдромом острого повреждения желудка наиболее эффективным является внутривенное введение ингибиторов протонной помпы в сочетании с эндоскопическим гемостазом (аргоно-плазменной коагуляцией). Проведение медикаментозной профилактики кровотечения ингибиторами протонной помпы у пациентов, поступивших в критических состояниях, а также принимающих нестероидные и антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты, позволяет уменьшить летальность и улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: эрозии и язвы гастродуоденальной слизистой, синдром острого повреждения желудка, кровотечение, ингибиторы протонной помпы, гемостаз, эндоскопия

CONSERVATIVE TREATMENT OF GASTRODUODENAL BLEEDING IN ACUTE INJURIES OF THE GASTRIC MUCOSA

¹Davydkin V.I., ^{1,2}Kiyaykina O.M., ¹Medvezhonkova A.Yu.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «National research Mordovian state University named N.P. Ogarev», Saransk, e-mail: mgu-hospital.surgery@yandex.ru;

²State Budgetary Institution of health of the Republic of Mordovia «Republican clinical hospital № 4», Saransk, e-mail: mgu-hospital.surgery@yandex.ru

Acute damage of the gastric mucosa and duodenum play a significant role in the prediction treatment of patients in critical conditions. The article contains the results of diagnosis and treatment of intestinal bleeding in 116 patients with erosive-ulcerative damage of the gastroduodenal mucosa. Found that the most frequently acute bleeding occur in persons admitted for circulatory disorders, polytrauma, receiving non-steroidal, antiplatelet and anticoagulant drugs. In gastroduodenal bleeding in patients with the syndrome of acute lesion of the stomach the most effective is the intravenous administration of proton pump inhibitors in combination with endoscopic hemostasis (argon plasma coagulation). Conduct medical prophylaxis of bleeding with proton pump inhibitors in patients admitted to critical condition, as well as host and nonsteroidal antiplatelet drugs and anticoagulants can reduce the mortality and improve treatment outcomes

Keywords: erosions and ulcers of the gastroduodenal mucosa, syndrome of acute lesion of the stomach, bleeding, proton pump inhibitors, hemostasis, endoscopy

В последние годы высок удельный вес пациентов, поступающих в стационар в критических состояниях (острые нарушения кровообращения, ОКС, политравма, термические поражения), с тяжелыми метаболическими и системными заболеваниями [1–4], а также принимающими НПВС, гормональные препараты или антикоагулянты и дезагреганты [5–7].

К группе риска по развитию острых гастродуоденальных эрозий и язв и обусловленных ими кровотечений относят больных старше 60 лет с инфарктами миокарда, головного мозга [8–9]; сочетанием ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и хронических обструктивных забо-

леваний легких; различными заболеваниями с синдромом хронической сердечной недостаточности, особенно на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета [2].

Критические состояния ведут к формированию различных вариантов острого повреждения эпителия слизистой оболочки желудка [5], которые объединяются в «синдром острого повреждения желудка» (СОПЖ), впервые описанный Б.Р. Гельфандом и соавт. [9]. Он характеризуется не только морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка (эрозии, глубокие или поверхностные язвы), но и функциональными расстройствами желудка (гастропарез).

Основным клиническим проявлением СОПЖ являются желудочно-кишечные кровотечения, которые диагностируются у 25–50% больных, поступивших в критическом состоянии [10–12, 13]. Высокий удельный вес пациентов, принимающих постоянно и длительно поддерживающие дозы аспирина, увеличивающие риск желудочно-кишечного кровотечения в 1,8 раза, клопидогреля – в 1,1 раза, сочетания указанных препаратов – в 7,4 раза. Установлено также, что рецидивы кровотечения чаще развиваются у больных, ранее имевших гастродуоденальные острые язвы и эрозии (12,3%) [14]. При этом, несмотря на достижения клинической хирургии, гастроинтестинальной эндоскопии, интенсивной терапии и расширение арсенала медикаментозной противоязвенной терапии, до настоящего времени сохраняется высокая летальность (до 14%), особенно в группе пациентов, поступивших в стационар с кровотечениями на фоне критических состояний, а при рецидиве кровотечения – смертность возрастает до 30–80% [5, 6, 10, 15].

При гастродуоденальных кровотечениях приоритетной является консервативная терапия – сочетание круглосуточного лечебного эндоскопического мониторинга, кислотосупрессивной терапии, лечения профильной патологии и последствий кровопотери [16–20]. Назначение антисекреторных препаратов в комплексном лечении больных с острыми язвенными кровотечениями не только влияет на секреторную активность желез органов гастродуоденальной зоны, но и модулирует течение воспалительно-репаративного процесса, нормализует статус слизисто-бикарбонатного барьера и снижает обсемененность *Helicobacter pylori* [5, 6, 11, 19–20].

Хотя медикаментозная терапия и позволяет снизить количество операций с 66,7 до 16,7%, а послеоперационную летальность с 13,3 до 2,3% [21–22], остается актуальной проблема выбора оптимальной лечебной тактики [23]. Наиболее перспективной при СОПЖ является тактика сочетанного использования эндоскопических методов лечения и мощной антисекреторной терапии, позволяющая при язвенном кровотечении достичь эффекта почти у 80% [20, 24].

Особенно важно найти оптимальный тактический подход к ведению пациентов с предельно высоким операционным риском, у которых выполнение методов хирургической остановки кровотечения не представляется возможным [1]. При язвенных кровотечениях эндогемостаз занял достойное место в ургентной хирургии, однако возможности его значительно ограничены

при СОПЖ, при котором часто выявляется тотальное поражение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [5].

До настоящего времени у пациентов с СОПЖ медикаментозная терапия имеет высокий процент низкой эффективности или она позволяет достичь лишь временной остановки кровотечения [15]. Поэтому выбор способа лечения гастродуоденальных кровотечений при СОПЖ становится одной из ведущих и трудноразрешимых проблем абдоминальной хирургии [21–22]. Кроме того, разнообразием этиологических и патогенетических факторов возникновения СОПЖ объясняется чрезвычайная сложность для принятия единых подходов в отношении использования способов гемостаза и профилактики кровотечения [5, 10–12]. В связи с этим существует необходимость определения оптимальной лечебной тактики на основе оценки эффективности медикаментозного гемостаза [23–25].

Нами поставлена **цель** исследования – провести оценку эффективности медикаментозного гемостаза и профилактики кровотечений у больных с кровотечениями из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка в условиях ургентной хирургии.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведен ретроспективный анализ 116 клинических наблюдений гастродуоденальных кровотечений из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4» в период с 2010 по 2015 гг. Пациенты мужского пола составили 75 человек (64,7%), женщины – 41 человек (35,3%). Соотношение мужчин и женщин 1,82:1. Возраст больных варьировал от 39 до 88 лет (средний возраст 60,4±17,5 лет), более 50% были пожилого и преклонного возраста.

Сразу при поступлении у больных определялся уровень гемоглобина, количество эритроцитов и гематокритная величина, проводилось ультразвуковое исследование печени, селезенки и воротной вены. В условиях стационара определялись группа крови и резус-принадлежность, коагулограмма, определялись основные биохимические показатели. Степень тяжести кровопотери и определение параметров ОЦК проводили по шкале А.И. Горбашко [13].

Всем больным при поступлении в течение 1–2 часов была выполнена ЭГДС. Оценка активности кровотечения проводилась согласно эндоскопической классификации

J. Forrest (1987) [26]. Повторные эндоскопические исследования выполнялись при выписке из стационара после завершения курса консервативной терапии, срочно – при возникновении рецидива, при неполном первичном осмотре и/или неустойчивом гемостазе (высокий риск рецидива кровотечения). С целью остановки ЖКК выполняли одну из перечисленных методик: электрокоагуляцию, инфильтрацию подслизистого слоя периульцерозно 0,1 % раствором адреналина, нанесение пленкообразующего фибринового клея в объеме 2–4 мл на поверхность язвенного дефекта. При струйных кровотечениях использовали аргоноплазменную коагуляцию кровоточащего сосуда.

Результаты исследования и их обсуждение

Этиологические факторы распределились следующим образом: пищеводные кровотечения (эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит) отмечены у 30 (25,9%) больных, желудочные (острые язвы желудка и множественные эрозии на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, портальная гастропатия, язвы Дьюлафуа) – у 62 (53,4%) больных, дуоденальные – у 24 (20,7%) пациентов.

С момента поступления больным назначалась интенсивная инфузионно-трансфузионная терапия и коррекция коагуляционных расстройств (по общепринятым принципам). Обязательным считаем определение показателей коагулограммы, на основе которых и проводится коррекция гемокоагуляционных нарушений.

У 99 (85,4%) из 116 больных кровотечение удалось остановить с помощью интенсивной антисекреторной, гемостатической и инфузионно-трансфузионной терапии с использованием эндогемостаза. Для системной гемостатической терапии у 88 (75,9%) из 116 больных использованы такие системные гемостатики, как дицинон (этамзилат натрия) 12,5% – 6 мл (в/в, в/м) в первое введение, затем 4 раза в сутки, викасол 1% – 1 мл (в/в, в/м) 3 раза в сутки, кальция хлорид 1% – 200 мл (в/в) 2 раза в сутки. С целью угнетения фибринолиза 33 (34,5%) пациентам назначали транексамовую кислоту по 250–500 мг 2–3 раза в сутки. Контрикал по 50000 ЕД в сутки получали лишь 22 (19,0%) из 116 больных. При тромбоцитопении (менее $50 \cdot 10^9$ /л) на фоне антитромбоцитарной терапии – переливание тромбоцитарной массы, при массивных кровотечениях – вводился новосевен по схеме (3 больных).

Трансфузии эритроцитных сред проводили при острой анемии с уровнем гемо-

глобина ниже 80 г/л и гематокрита менее 25 % для купирования нарушений кислородо-транспортной функции крови. Плазмотрансфузию свежезамороженной плазмы проводили при острой массивной кровопотере средней и тяжелой степени, развитии геморрагического шока, передозировке антикоагулянтов, при уровне МНО более 1,5 и/или протромбинового индекса ниже 70%.

Важным в своевременной диагностике рецидива кровотечения и его профилактики является контроль отделяемого через желудочный зонд, купирование ретенции желудочного содержимого на фоне гастропареза и введение через зонд ИПП. Данный вид лечения использован у 24 (38,7%) из 62 больных с изъязвлениями слизистой желудка. Декомпрессия желудка улучшала моторно-эвакуаторную функцию желудка, способствовала удалению соляной кислоты и пепсина, снижала ацидопептическую агрессию и препятствовала ретроdiffузии избыточных H^+ -ионов в атрофичную слизистую желудка.

Доказано, что острые повреждения слизистой желудка развиваются и в результате воздействия кислотного фактора на фоне глубокой ишемии слизистой и системной гипотонии, возрастания обратной диффузии H^+ , угнетения факторов гастропротекции, гибели клеток эпителия. При этом на фоне гипоксии и ишемии слизистой оболочки желудка нейтрализация соляной кислоты неэффективна и уже при нормальном уровне кислотопродукции снижается естественная кислотонейтрализация, развивается ацидоз слизистой оболочки, в которой возникают эрозии и язвы. Поэтому для успешной терапии кровотечений с целью снижения агрессивного действия хлороводородной кислоты необходимо применение инъекционных форм антисекреторных препаратов.

Пролонгированное гипоацидное состояние (pH желудочного сока > 4) обеспечивалось назначением ингибиторов протонной помпы: нексиума, рабепразола, контролока, омепразола, лосека, паннума в дозе 40 мг 2 раза в день внутривенно болюсно или капельно на 200 мл изотонического раствора в течение 2–4 суток с последующим переходом на пероральный прием. Болюсное введение ИПП было направлено на быстрое достижение антисекреторного эффекта и пролонгирование его действия на период до 24 часов.

ИПП использованы у 97 (83,6%) из 116 больных. У 14,7% пациентов помимо ИПП использованы и инъекционные формы блокаторов H_2 -рецепторов гистамина (квамател, фамотидин, ранитидин). У остальных

19 (16,4%) пациентов на фоне профузного кровотечения терапия как в режиме болюсного, так и внутривенного введения ИПП не имела смысла, им выполнены срочные хирургические вмешательства.

Эрадикационная терапия проводилась после остановки кровотечения или на амбулаторном этапе долечивания. Она включала прием омеза (омепразола, париета) по 20–80 мг/сутки, де-нола по 480–600 мг/сутки, амоксициллина по 1500–300 мг/сутки (7–10 дней), кларитромицина по 500–1000 мг/сутки (10 дней). Продолжительность эрадикации была не менее 7 дней (в случае выписки рекомендовали продолжение приема в амбулаторных условиях).

После купирования кровотечения курс эрадикационной терапии получили лишь 18 (15,5%) из 116 больных с различными эрозивно-язвенными поражениями слизистой.

При кровотечениях из вен пищевода гемостатическая терапия дополнена баллонной тампонадой зондом Блекмора. У 4 (23,5%) из 17 больных с портальным кровотечением с целью снижения портального давления терапия была дополнена пролонгированной внутривенной инфузией нитратов через инфузомат. Кроме того, протокол лечения предусматривал введение отреотида в дозе 100 мг 2 раза в день внутривенно в течение 3–5 дней.

При FIV и FIVB проводимая антисекреторная и гемостатическая терапия дополнена эндоскопическим гемостазом: инфильтрационный гемостаз использован у 22 (19,0%) больных, аппликация язвы раствором капрофера – у 15 (12,9%), аргонплазменная коагуляция – у 19 (16,4%). Остальные 60 (51,7%) пациентов поступили в стадии устойчивого спонтанного гемостаза, при котором не требовалось применение эндоскопических методик.

В целом перечисленные консервативные мероприятия при эрозивно-язвенных и острых кровотечениях были эффективны у 80 (97,6%) из 95 больных, рецидив кровотечения отмечен у 2 (2,4%) больных, хирургические методы остановки кровотечения были использованы у 13 (13,7%) пациентов.

У пациентов, перенесших паллиативные хирургические вмешательства (прошивание кровоточащих язв, сосудов, трещин кардии) в послеоперационном периоде ИПП назначали в режиме болюсного или внутривенного введения на 3 дня. При стойком гемостазе через 3 дня переходили на пероральный путь введения. Терапия продолжалась в амбулаторных условиях в течение 1 месяца. Общая летальность составила 3,0% (3 из 99 больных, получавших медикаментозную терапию).

Заключение

Острые повреждения слизистой оболочки желудка, осложненные кровотечением, существенно ухудшают прогноз лечения пациентов, поступивших в критических состояниях. Высокая частота такого рода изменений со стороны слизистой желудка, обусловленных резким возрастанием роли факторов агрессии на фоне снижения факторов защиты, острых повреждений слизистой оболочки желудка у пациентов в критических состояниях, требует обязательного проведения интенсивной профилактической терапии антисекреторными препаратами, ведущее место среди которых принадлежит ИПП.

Рациональное использование современных технологий эндогемостаза с учетом предикторов рецидива кровотечения и на фоне пролонгированной терапии ИПП позволит уменьшить летальность и улучшить результаты лечения больных с синдромом острого повреждения слизистой желудка.

Выбор способа операции при кровотечениях из острых повреждений слизистой гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях должен быть индивидуализированным, он зависит от различных факторов. Хирургическое лечение в этой группе пациентов показано лишь в крайнем случае, когда другие методы достижения гемостаза неэффективны. Положительный исход хирургического лечения возможен при выполнении сравнительно простых вмешательств, которые переносятся пациентами.

Список литературы

1. Колобов С.В., Зайратьянц О.В., Селезнева М.Г., Шевченко В.П., Зайратьянц Г.О., Озерский А.В., Нефедов Р.Г. Острые поражения гастродуоденальной слизистой оболочки у больных с сочетанной соматической патологией // Хирург. – 2010. – № 10. – С. 22–27.
2. Колобов С.В., Зайратьянц О.В., Селезнева М.Г., Зайратьянц Г.О., Хохлова Е.Е., Озерский А.В. Острые гастродуоденальные эрозии и язвы при ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезнях и хронических obstructивных заболеваниях легких // Архив патологии. – 2010. – Т. 72. – № 4. – С. 36–40.
3. Сулаева О.Н., Делий В.Ю. Роль острого воспалительного ответа в развитии язвенных кровотечений // Мир медицины и биологии. – 2015. – Т. 11, № 4–1 (53). – С. 73–77.
4. Сулаева О.Н., Кондратенко П.Г., Делий В.Ю., Жариков С.О. Роль воспаления в развитии повторных кровотечений из язв гастродуоденальной зоны // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 21–27.
5. Давыдкин В.И., Богдашкин П.М. Лечебно-диагностическая тактика при кровотечениях из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка // Вестник Мордовского университета. – 2013. – № 1–2. – С. 113–120.
6. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем разли-

- чия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 1. – С. 59–68.
7. Пиксин И.Н., Давыдкин В.И. Хирургия язвенной болезни. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2002. – 272 с.
8. Яковенко Э.П. Ингибиторы протонной помпы в профилактике и терапии стрессовых язв / Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, Ю.В. Илларионова, А.Н. Иванов, Н.А. Агафонова, А.С. Прянишникова, И.П. Солюянова // Лечащий врач. – 2010. – № 2. URL: <https://www.lvrach.ru/2010/02/12158252>.
9. Гельфанд Б.Р., Гурьянов А.В., Мартынов А.Н., Попов Т.В., Шипилова О.С. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 464–67.
10. Окунев А.Ю., Эргашев О.Н., Виноградов Ю.М., Зиновьев Е.В., Лагвилава Т.О., Романенков Н.С. Патогенетическое обоснование путей профилактики и лечения кровотечений из острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 7. – С. 449–455.
11. Пиксин И.Н., Давыдкин В.И. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (клиника, диагностика, хирургическое лечение). – Саранск, 1997. – 117 с.
12. Белобородов В.А., Кельчевская Е.А. Рецидивы кровотечения из острых язв и эрозий верхних отделов пищеварительного тракта // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – № 4–1 (86). – С. 21–24.
13. Lin P.C. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a metaanalysis // P.C. Lin, C.H. Chang, P.I. Hsu, P.L. Tseng, Y.B. Huang // *Crit. Care Med*. – 2010 Apr. – № 38(4). – P. 1197–205.
14. Раденко Е.Е. Прогнозирование вероятности рецидивного кровотечения из острых эрозий и язв желудка // *Хирургия Украины*. – 2013. – № 2 (46). – С. 90–94.
15. Ступин В.А., Силюянов С.В., Смирнова Г.О., Собиоров М.А. Современные подходы к лечению кровотечений из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2010. – № 8. – С. 48–53.
16. Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., Михалев А.И., Юдин О.И., Бабкова И.В., Сторожук Г.Н., Маят Е.К., Чернякевич П.Л. Эффективность пантопразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 22–28.
17. Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., Михалев А.И., Бабкова И.В., Сторожук Г.Н., Маят Е.К., Чернякевич П.Л. Эффективность рабепразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 28–35.
18. Давыдкин В.И. Эффективность хирургической эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. – № 1. – С. 154.
19. Кондратенко П.Г., Раденко Е.Е., Жариков С.О. Комплексная медикаментозная терапия при остром язвенном гастродуоденальном кровотечении // *Украинский журнал хирургии*. – 2013. – № 2 (21). – С. 128–134.
20. Полежаев А.А., Макаров В.И., Дунц А.С., Перерва О.В., Дубинкин В.А. Оптимизация хирургического лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 47–49.
21. Никольский В.И., Сергацкий К.И. Хирургическая тактика при острых кровоточащих изъязвлениях гастродуоденальной зоны // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2010. – № 2. – С. 92–103.
22. Никольский В.И., Сергацкий К.И. Хирургическая тактика при острых гастродуоденальных изъязвлениях, осложненных кровотечением (обзор литературы) // *Уральский медицинский журнал*. – 2010. – № 4. – С. 16–21.
23. Миронов В.И., Брегель А.И., Агеев В.А., Башлыков Д.В., Хантаков А.М., Евтушенко В.В. Опыт хирургического лечения гастродуоденальных кровотечений // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2010. – Т. 99, № 8. – С. 154–156.
24. Сажин В.П., Кутакова Е.С., Климов Д.Е., Сажин И.В., Савельев В.М., Грыженко С.В. Профилактика и лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2011. – № 11. – С. 20–25.
25. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression // *Crit. Care Med*. – 2002. – Vol. 30. – S. 351–355.
26. Forrest J.A.N., Finlayson N.D.L., Shearman D.J.L. Endoscopy in gastrointestinal bleeding // *Lancet*. – 1974. Vol. 11. – P. 395–397.