

© КАРАЧЁВА Ю. В., ПРОХОРОЕНКОВ В. И., ГАЙДАШ А. А., ГУЗЕЙ Т. Н.,
ЧИГОДАЙКИН Г. П., ИВШИНА М. Л.

БУЛЛЕЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ: ПРОБЛЕМЫ НОЗОЛОГИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ю. В. Карачёва, В. И. Прохоренков, А. А. Гайдаш, Т. Н. Гузей,
Г. П. Чигодайкин, М. Л. Ившина

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф.
И. П. Артюхов; кафедра кожных и венерических болезней с курсом ПО, зав. –
д.м.н., проф. В. И. Прохоренков.

***Резюме.** В представленном обзоре рассматриваются вопросы современной классификации, этиологии, патогенеза, клиники и дифференциальной диагностики буллезных поражений кожи. Подчеркивается важность дифференцированного подхода в диагностике данной группы дерматозов, в частности в группе «небуллезных дерматозов», имеющих буллезные проявления.*

***Ключевые слова:** буллезные дерматозы, классификация, дифференциальная диагностика.*

Группа пузырьных дерматозов весьма разнообразна как по клинической картине, так и по своей этиологической и патогенетической сущности. Пузырь как первичный морфологический элемент сыпи может быть основным клиническим признаком истинной пузырчатки, герпетиформных дерматозов, токсикодермии, синдрома Лайелла, стрептококкового и стафилококкового импетиго, поздней кожной порфирии, синдрома Стивенса-Джонсона, дерматитов, обусловленных действием высоких и низких температур,

буллёзных наследственных дерматозов, врождённого сифилиса, и др. Учитывая многообразие нозологических форм дерматозов, сопровождающихся пузырями, Б. А. Беренбейн [2] выделил 6 основных групп заболеваний, близких между собой или по механизму образования пузырей (пузырчатка с акантолитическим образованием пузырей, пузырьчатка с не – и акантолитическим образованием пузырей), герпетиформному характеру их расположения (герпетиформный дерматит Дюринга и близкие к нему дерматозы), или по этиологическим и патогенетическим признакам: инфекционные и токсико-аллергические процессы (буллезное стрептококковое и стафилококковое импетиго, синдром Лайелла, многоформная экссудативная эритема и др.), фотодерматозы (кожные формы порфириновой болезни, пеллагра и др.), психические, нервно-сосудистые и опухолевые процессы (пузырно-сосудистый синдром, патомимия, паранеоплазия и др.), дерматиты в результате механического воздействия, влияния высоких и низких температур и др. При более внимательном рассмотрении перечисленных групп дерматозов можно прийти к заключению о том, что при одних заболеваниях пузыри являются основным постоянным клинико-морфологическим симптомом таких дерматозов, как, например, истинная (акантолитическая) пузырьчатка, пемфигоид, герпетиформные дерматозы и др. При других заболеваниях кожи пузыри являются непостоянным или необязательным клиническим симптомом (токсикодермии, многоформная экссудативная эритема, дерматиты, паранеоплазия, меланобластоз Блоха-Сульцбергера и др.). Кроме того, пузыри могут являться непостоянным морфологическим признаком при красном плоском лишае, склеродермии, острой красной волчанке, мастоцитозе и других дерматозах, как известно, не являющихся пузырьными в истинном значении этого определения.

В последнее время в группе буллезных дерматозов описаны некоторые новые разновидности: герпетиформная пузырьчатка, IgA зависимая пузырьчатка, паранеопластическая пузырьчатка [30].

Пол Бакстон [1] в одной группе «буллезные дерматозы» рассматривает буллезное импетиго, многоформную экссудативную эритему, пузырьчатку,

позднюю кожную порфирию, ветряную оспу, параспориоз Габерманна-Мухи, дисгидротическую экзему, пустулезный псориаз и другие дерматозы. Такое расширение групп буллезных дерматозов вряд-ли оправдано.

В дерматологии, помимо классических буллезных дерматозов (акантолитическая пузырьчатка, герпетиформный дерматит Дюринга, буллезный пемфигоид Левера, группа врожденного эпидермолиза), встречаются дерматозы, относящиеся к различным нозологическим группам кожных заболеваний, но сопровождающиеся пузырьными высыпаниями на коже. Они имеют совершенно различные этиологические и патогенетические факторы, но из-за сходной клинической картины этих заболеваний у врачей-дерматологов часто возникают сложности в их дифференциальной диагностике.

К этим заболеваниям относятся многоформная экссудативная эритема (МЭЭ), синдром Стивенса-Джонсона (ССД), синдром «ошпаренной кожи» (дерматит Риттера фон Риттерсхайна), токсический эпидермальный некролиз (TEN) – синдром Лайелла, поражения кожи при токсическом шоке (TSS) и др.

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) – своеобразный синдром, описанный Hebra в 1866 год, а Stevens и Johnson в 1922 г. – генерализованную ее форму.

МЭЭ – дерматоз, близкий токсикодермии. Терминология заболевания крайне запутана применением различных названий. Терминологическая несогласованность усугубляется склонностью «недерматологов» применять этот термин к любым полиморфным высыпаниям на коже при лекарственных побочных реакциях. Ранее были описаны дерматозы, близкие МЭЭ и синдрому Стивенса-Джонсона: плюриорифициальный эрозивный эктодерматоз Фисенже-Рандю, острый слизисто-кожно-глазной синдром Фукса, дерматостоматит Бадера (10). Некоторые авторы классифицируют МЭЭ по характеру течения на дермальный, эпидермальный и смешанный типы [15].

Частыми причинами (до 93 %) МЭЭ считают герпетическую инфекцию, микоплазменную инфекцию, медикаментозную гиперчувствительность. МЭЭ

может развиваться при боррелиозе. Латентный период составляет 1-2 недели. Синдром Стивенса-Джонсона чаще имеет медикаментозную этиологию [7].

Патогистологическая картина при МЭЭ: вакуолизация базальных клеток, спонгиоз и экзоцитоз, некроз отдельных кератиноцитов, формирование эпидермальных и субэпидермальных пузырей. Акантолиза нет. В дерме отек, расширение сосудов, периваскулярные лимфоидные инфильтраты. При МЭЭ отмечается отложение IgM и C3 в стенках сосудов и базальной мембране. Возможно, важную роль в развитии МЭЭ играют циркулирующие иммунные комплексы. При синдроме Лайелла отмечается выраженное отложение иммуноглобулинов и C3 в некротизированных кератиноцитах. Клеточный инфильтрат представлен в основном CD4 в дерме и CD8 в эпидермисе (22, 24).

Авторы указывали, что базальная мембрана при МЭЭ покрывает дно пузыря. Вместе с тем З. Н. Гржебин, Г. С. Цераидис [4] подчеркивали, что при МЭЭ в эпидермисе отмечались спонгиоз и пузыри, заполненные серозным экссудатом. Могут возникать подэпидермальные пузыри.

Е. В. Соколовский и соавт. [12] рассматривают МЭЭ, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла как стадии одного токсико-инфекционного процесса, или токсикодермии аллергической природы. Вместе с тем авторы пишут, что МЭЭ следует дифференцировать «от пузырчатки и синдрома Лайелла». Острый эпидермальный некролиз (TEN, синдром Лайелла) В. И. Самцов [9] считает процессом, аналогичным синдрому ошпаренной кожи (SSSS синдром), как проявлению токсикодермии.

В 1956 году А. Lyell описал toxic epidermal necrolysis (TEN) как новый дерматоз. Ранее были опубликованы под разными названиями 11 сообщений, в которых описывались аналогичные заболевания у 14 больных, однако во всем мире принято называть описанный синдром - синдромом Лайелла. Ранее синдром Лайелла диагностировали, по-видимому, как острый пемфигус. Сам А. Лайелл (1956) выделял 4 варианта его течения: лекарственный, стафилококковый, смешанный и идиопатический. Но по современным представлениям, данный синдром развивается как результат аллергии на

химические вещества, в том числе медикаменты. При этом многие дерматологи и морфологи рассматривают этот синдром как тяжелейшую разновидность лекарственных токсикодермий, типа МЭЭ [13]. Т. Фицпатрик и др. [13] рассматривают МЭЭ, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла (TEN) как единый патологический процесс. Они считают синдром Стивенса-Джонсона тяжелой формой МЭЭ, а синдром Лайелла – тяжелейшей формой синдрома Стивенса-Джонсона. Гистологически при синдроме Лайелла они выявляли вакуолизацию и выраженный некроз кератиноцитов базального слоя и всей толщи эпидермиса, отслойку эпидермиса над базальной мембраной. Воспалительная инфильтрация дермы была незначительна или отсутствовала. Т. Horn [20] также указывал на идентичность морфологических изменений при МЭЭ с. Лайелла. Вместе с тем М. А. Пальцев и др. [6] отмечали при синдроме Стивенса-Джонсона наличие на коже хотя бы единичных высыпаний, типичных для МЭЭ, отсутствие в мазках-отпечатках акантолитических клеток, отрицательный симптом Никольского. Для синдрома Лайелла, напротив, характерен симптом Никольского при отсутствии в мазках-отпечатках типичных акантолитических клеток. Диагноз синдрома Лайелла устанавливают при наличии поражения кожи с возникновением крупных пузырей и положительным симптомом Никольского, отсутствии в мазках-отпечатках типичных акантолитических клеток, указании на предшествующий прием медикаментов в анамнезе. Сходство с синдромом Лайелла может иметь стафилококковое поражение кожи, но в этом случае в мазках-отпечатках определяются большие эпителиальные клетки с маленькими ядрами, а некроз развивается только в поверхностных отделах эпидермиса (до зернистого слоя).

Стафилококковый вариант с. Лайелла по современным представлениям аналогичен эксфолиативному дерматиту Риттера [9].

При с. Лайелла отмечается появление через несколько часов или дней после приема медикамента повышения температуры, сыпи, подобной МЭЭ, а также петехиальных и буллезных элементов. Иногда процесс начинается с конъюнктивы, слизистых носа и рта, гениталий и напоминает синдром

Стивенса-Джонсона. Симптом Никольского положительный. Гистологически выявляется некроз эпидермиса с последующей отслойкой от дермы. В дерме - лимфоцитарный инфильтрат с примесью гистиоцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов и плазматических клеток. При синдроме Лайелла дермальный инфильтрат состоит из лимфоцитов CD4, эпидермальные клетки Лангерганса разрушены, а кератиноциты экспрессируют HLA-DR антигены [32].

При МЭЭ ультраструктурные исследования показали, что базальная мембрана составляет дно или покрывку пузыря [26].

Синдром «ошпаренной кожи» (SSSS), характеризующийся эритемой, эпидермолизом и отслойкой поверхностных слоев эпидермиса, вызывается стафилококковым экзотоксином (эксфолиатином). Болеют в основном новорожденные и дети младшего возраста. Синдром ошпаренной кожи редко встречается после 10 лет, что объясняется появлением антистафилококковых антител и возрастными изменениями метаболизма (эксфолиатин быстрее расщепляется и выводится из организма). У взрослых он бывает только на фоне иммунодефицита и почечной недостаточности [13].

При дифференциальной диагностике синдромов: SSSS – с синдромом Лайелла и буллезными поражениями кожи при токсическом шоке (TSS) необходимо учитывать, что синдром «ошпаренной кожи» развивается чаще у новорожденных и детей младшего возраста, слизистые при этом заболевании остаются интактными. Синдром Лайелла и TSS всегда сопровождаются поражением слизистых оболочек. Синдром «ошпаренной кожи» вызывается действием эпидермолитического экзотоксина (эксфолиатина) типов А и В, вырабатываемого стафилококками (фагогруппа II, фаготип 71). Токсин вырабатывается в первичном очаге инфекции (гнойный отит, омфалит, инфекция носоглотки, в самих пузырях при буллезном импетиго). При локализованном поражении ставится диагноз буллезного импетиго, при распространенной форме – эпидемическая пузырчатка новорожденных; они могут осложниться эксфолиативным дерматитом Риттера фон Риттерсхайна. Феномен Никольского при SSSS резко выражен. В содержимом пузырей

стафилококки отсутствуют, в отличие от буллезного импетиго и эпидемической пузырчатки. При гистологическом исследовании отмечается отслоение эпидермиса на границе шиповидного и зернистого слоёв.

S. Lucas рассматривает синдром «обожженной кожи» как клинический синдром, развивающийся у детей моложе 5 лет [23]. В отличие от буллезного импетиго, при котором в содержимом пузырей и в подлежащей дерме есть клетки воспалительного инфильтрата, при SSSS в дерме клеточного инфильтрата нет, в содержимом пузырей стафилококки не определяются.

Десквамативный дерматит Риттера Фон Риттерсхайна описан около 130 лет назад [29]. Отличие SSSS от буллезного импетиго – отсутствие стафилококков фагогруппы II в содержимом пузырей, при наличии экстракутанного пиогенного фокуса (гнойный конъюнктивит, ринит, фарингит, омфалит, септицимия) [28, 19].

Буллезные поражения кожи наблюдаются и при бактериальном токсическом шоке (TSS). Этот синдром описан в 1978 году у 7 детей [31]. Последний характеризуется повышением температуры, снижением артериального давления, покраснением кожи, иногда буллезными элементами. Причина – золотистый стафилококк, выделяющий токсин TSST-1, реже - стрептококк группы А. Часто TSS возникает у женщин, пользующихся вагинальными тампонами во время менструации, при этом отмечаются лихорадка, шелушение ладоней и подошв, эритродермия, пузыри.

При патогистологическом исследовании выявляются некроз эпидермиса, вакуолизация на границе эпидермиса и дермы, субэпидермальные пузыри. Воспалительная инфильтрация дермы не выражена, или отсутствует [13]. С другой стороны, S. Lucas [23] отмечает при этом заболевании в дерме смешанные инфильтраты, содержащие нейтрофилы и эозинофилы. В эпидермисе очаги спонгиоза содержат нейтрофилы, отмечается некроз кератиноцитов. Пузыри субэпидермальные [14, 16, 18, 21, 27, 33].

В японской дерматологической школе синдромы: стафилококковый, «ошпаренной кожи» (SSSS) и бактериального токсического шока (TSS)

рассматриваются в группе пиодермитов, как аналог эксфолиативного дерматита Риттера. Буллезные поражения кожи, вызываемые стрептококками, они относят в группу toxic shock - like syndrome и связывают его развитие с выделением возбудителями стрептококкового пирогенного экзотоксина (SPES). МЭЭ и синдром Стивенса-Джонсона японские дерматологи рассматривают в одной группе с синдромом Свита. Что касается синдрома Лайелла, они его рассматривают и в группе SSSS и TSS, и в группе медикаментозных токсикодермий [17].

Порою TSS и TEN трудно дифференцировать. Так, К. Nishigori et al. [25] описали 9-летнюю девочку с синдромом бактериального токсического шока. Клинические поражения были представлены конъюнктивитом, язвами на слизистой рта, эритродермией с эксфолиацией. Отмечалось повышение температуры до 39⁰С. У ребенка был выражен обширный эпидермальный некроз, который вначале расценивали как синдром Лайелла. Выраженный некроз эпидермиса и наличие лимфоцитарной воспалительной инфильтрации в дерме, формирование субэпидермальных пузырей как-бы подтверждали данный диагноз. Вместе с тем выделение стафилококкового энтеротоксина SEA у больной позволило верифицировать данное заболевание как TSS с необычно выраженным некрозом эпидермиса.

Буллезные дерматозы могут встречаться и при других заболеваниях кожи. По данным А. М. Бухарович и Г. В. Квятковской [3] при болезни Крона могут наблюдаться буллезные проявления, протекающие по типу эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса-Джонсона, вульгарной пузырчатки. Иногда диагноз можно уточнить лишь при аутопсии. Ранее авторами данной статьи были описаны редкие случаи транзиторного акантолитического дерматоза Гровера, буллезной формы склероатрофического лишена [8, 5]. Необходимо помнить о возможности везикуло-буллезной формы фолликулярного дискератоза Дарье [6].

В последнее время появилась тенденция упрощенного трактования морфогенеза буллезных дерматозов. Так, Е. А. Собко и др. [11] рассматривают

МЭЭ, ССД и с. Лайелла гистологически как единое заболевание, считая, что «некоторые различия в гистологической картине объясняются степенью выраженности и характером клинических проявлений при этих дерматозах». Более того, эти авторы, нисколько не сомневаясь, считают ССД и синдром Лайелла «различными вариантами МЭЭ, в формировании которых, вероятно, играет роль скрытая, генетически обусловленная готовность организма, которая реализуется под влиянием различных факторов...». При этом Е. А. Собко и др. в качестве причинных механизмов вышеуказанных заболеваний, почему-то считают исключительно медикаменты.

Приведенный нами обзор литературы свидетельствует о том, что диагностическая оценка буллезных проявлений у больных требует более глубокого подхода, где должны учитываться не только анамнез и динамика клинических проявлений, особенности высыпаний, но и сложные патологогистологические признаки поражения кожи. Нужно прямо сказать, что провести дифференциальную диагностику многих буллезных дерматозов, которые насчитывают несколько десятков нозологических форм, и, тем более, буллезных проявлений «небуллёзных дерматозов», без патологогистологической верификации диагноза просто невозможно. Отсутствие такой верификации и приводит к тому, что любые буллезные высыпания на коже врачами – неспециалистами расцениваются как проявления «лекарственной аллергии».

Трудности в дифференциальной диагностике буллёзных дерматозов обусловлены ещё и тем, что причины их развития зависят порой от поражения разных «мишеней». Так, при пузырчатке антитела поражают гликопротеины десмосом (десмоглеин 3 и 1), при врождённой буллёзной ихтиозиформной эритродермии отмечаются наследственные дефекты кератинов 1 и 10, при простом буллёжном эпидермолизе – кератинов 5 и 14; при приобретённом буллёжном эпидермолизе и буллёзной форме красной волчанки выявляются антитела против VII типа коллагена, входящих в состав якорных филаментов, прикрепляющих дерму к базальной мембране. Дефект данного типа коллагена

(VII) отмечается при дистрофической форме врождённого буллёзного эпидермолиза; при синдроме Элерса-Данло установлены патологические изменения I и III типов коллагена [13].

В последнее время большие надежды возлагаются на методы идентификации непосредственно «белков-мишеней», ответственных за патогенез буллезных поражений. Метод иммуноблоттинга позволяет выявить рекомбинированные белки базальной мембраны (BP 180 и 230) при буллезном эпидермолизе [17]. Дальнейший прогресс в этой области будет, по-видимому, связан с совершенствованием методов световой и электронной микроскопии, а также иммуноморфологических и молекулярных методов исследования кожи.

BULLOUS SKIN AFFECTION: PROBLEMS OF NOSOLOGY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

YU.V. Karacheva, V.I. Prohorenkov, A.A. Gajdash, T.N. Guzej, G.P. Chigodajkin,
M.L. Ivshin

Krasnoyarsk state medical academy

The problems of modern classification, etiology, pathogeny, clinics and differential diagnostics of bullous skin affection are given in the review. Importance of differential approach in diagnostics was noted.

Литература

1. Бакстон П. К. Дерматология. – М.: Бином, 2005. – 175 с.
2. Беренбейн Б. А. Дифференциальная диагностика кожных болезней: рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1989. – С. 218-271.
3. Бухарович А. М., Квятковская Г. В. К диагностике болезни Крона // Вест. дермат. и венерол. – 1992. – №10. – С. 57-60.

4. Гржебин З. Н., Цераидис Г. С. Основы гистологии кожи. – М.: Медгиз, 1960. – 365 с.
5. Гузей Т. Н., Прохоренков В. И., Попков С. А. Буллезная форма склероатрофического лишена // Вест. дермат. и венерол. – 1991. – №10. – С. 56-57.
6. Пальцев М. А., Потекаев Н. Н., Казанцев И. А. и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). – М.: Медицина, 2004. – 432 с.
7. Потекаев Н. С., Кочергин Н. Г. Кожные и венерические болезни. – М.: Медицина, 1999. – Т. 2. – С. 59.
8. Прохоренков В. И., Попков С. А., Мишина Л. Н. Случай транзиторного акантолитического дерматоза Гровера // Вест. дермат. и венерол. – 1991. – №8. – С. 60-62.
9. Самцов В. И. Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю. К. Скрипкина. – М.: Медицина, 1995. – Т. 2. – С. 23.
10. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Прохоренков В. И. и др. Дерматологическая синдромология. – М., Красноярск, 1998. – 279 с.
11. Собко Е. А., Терещенко Ю. А., Тисленко Л. Н. и др. Тяжелые кожные проявления лекарственной аллергии // Первая краевая. – 2006. – №27. – С. 25-29.
12. Соколовский Е. В. и др. Кожные и венерические болезни. – СПб.: Фомгант, 2006. – 485 с.

13. Фицпатрик Г., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. – М.: Практика, 1999. – 1044 с.
14. Abdul – Karim F.W., Lederman M. M., Carter J. R. et al. Toxic shock syndrome // Hum. Pathol. – 1981. – N12. – P. 16.
15. Ackerman A. B., Ragar A. Erythema multiforme // Am. J. Dermatopathol. – 1985. – N7. – P. 133.
16. Crachor J. S., Herchline T. E. Bacterial nonmenstrual Staphylococcal shock syndrome associated with enterotoxins A and C // Clin. Infect. Dis. – 2001. – N 33. – P. 28-30.
17. Dermatology. Standart textbook // Igakuinshotokyo. – 2002. – N6.
18. Elbaum D. J., Wood C., Abuabara F. et al. Bullae in patient with toxic shock syndrome // J. Am. Acad. Dermatol. – 1984. – N 10. – P. 267.
19. Elias P. M., Fritsch P., Epstein E. H. Staphylococcal Scalded Skin syndrome (review) // Arch. Dermatol. – 1997. – N 113. – P. 207.
20. Horn. T. Histopathology of the Skin. – 1997. – P. 288.
21. Hurwitz R. M., Ackerman H. B. Cutaneous pathology of the toxic shock syndrome // Am. J. Dermatopathol. – 1985. – N 7. – P. 563.
22. Imamura S, Yanase K, Taniguchi S. et al. Erythema multiforme: Demonstration of immune complexes in the Sera and Skin lesions // Br. J. Dermatol. – 1980. – N 74. – P. 375.
23. Lucas. S. Histopathology of the Skin. – 1997. – P. 457.

24. Morgolis R, Tonnesen M. G., Harrist T. J. et al. Lymphocyte subsets and Langerhans cells in erythema multiform // J. Invest. Dermat. – 1983. – N 81. – P. 403.
25. Nishigori K., Igawa K., Sasaki K., Sawada Y. Toxic shock syndrome with extensive epidermal necrosis in a 9 –year-old sire. // JEADV. – 2006. – Vol. 20, N 10. – P. 1334-1335.
26. Orfanos C. F., Schaumburg – Lever G., Lever W. F. Dermal and epidermal types of erythema multiform // Arch. Dermat. – 1974. – P. 109-682.
27. Reingold L., Hargrett T., Shands KN et al. Toxic shock syndrome surveillance in United States 1980-1981 // Ann. Intern. Med. – 1982. – N 96 (2). – P. 875-880.
28. Ridgway H. B, Love N. J. Staphylococcal Syndrome in an adult with Hedg Kin S disease // Arch. Dermatol. – 1979. – N 115. – P. 589.
29. Ritter von Rittershain G. Die exfoliative dermatitis j ugerer sauglinge. // Centralzeitschrift fur Kinderheilkunde. – 1878. – № 2. – P. 3.
30. Robinson N. D., Hashimoto T., Amagai M., Chan L. S. The new pemphigus variants. // J. American Acad. Dermatology. – 1999. – Vol. 40, N 5. – P.1. – P. 649-671.
31. Todd J., Fishaut M., Kapral E. et al. Toxic shock syndrome caused by phage group I Staphylococci // Lanut. – 1978. – N 2. – P. 1116.
32. Vilada G., Roujeau J. C., Clerici T. et al. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis // Arch. Dermat. – 1992. – N 128. – P. 50.

33. Weston W. L., Todd J. K. Toxic shock syndrome // J. Am. Acad.
Dermat. – 1981. – N 4. – P. 478.