

# ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ У БОЛЬНОГО С МАЛИГНИЗИРОВАННЫМИ ПОЛИПАМИ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Т.К. Логинова<sup>1</sup>, Г.А. Малявина<sup>2</sup>, И.В. Новиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава;

<sup>2</sup>терапевтическое отделение Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова, Москва

Контакты: Иван Владимирович Новиков [hilfswillige@mail.ru](mailto:hilfswillige@mail.ru)

## Введение

Гигантоклеточный артериит (ГКА), или артериит Хортона, — гранулематозное воспаление аорты и ее крупных ветвей с поражением экстракраниальных ветвей сонной артерии (преимущественно височной), обычно развивается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией [1]. Этиология заболевания неизвестна. Обсуждается роль инфекционных агентов, кальцификации внутренней эластической мембраны сосудистой стенки, патологии гладкомышечных клеток, изучается генетическая предрасположенность к заболеванию [2]. ГКА страдает почти исключительно люди белой расы. Заболеваемость варьирует в широких пределах — от 0,5 до 23,3 на 100 тыс. населения старше 50 лет. Отмечено ее нарастание в более старших возрастных группах [3]. Болезнь более распространена в Северной Европе и Америке, чем в южных регионах земного шара. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины (соотношение 3:1). Клинические признаки заболевания включают в себя конституциональные проявления (лихорадка, проливные поты, общая слабость, анорексия, снижение массы тела, депрессия) и сосудистые расстройства (зависят от локализации процесса в артериальном русле). Поражаются височные, затылочные, верхнечелюстные, наружные сонные артерии, артерии, кровоснабжающие глаза и глазные мышцы, аорта и ее крупные ветви. У 40—60% больных выявляются также признаки ревматической полимиалгии. Редко встречается поражение суставов в виде симметричного серонегативного полиартрита, напоминающего ревматоидный артрит, моно- или олигоартрита [1, 2]. В случаях, когда заболевание дебютирует с характерной клинической картины височного артериита, можно сразу заподозрить данное заболевание. Но при атипичных вариантах течения нередко возникает необходимость в проведении дифференци-

ального диагноза с целым рядом заболеваний [2]. Нами представлен случай височного артериита у больного с малигнизацией полипов сигмовидной кишки.

## Описание случая

Мужчина, 80 лет, был госпитализирован в клинику с жалобами на повышение температуры тела до 39,4°C, боли в мышцах бедер на высоте лихорадки, общую слабость, головные боли. Заболевание возникло за неделю до госпитализации, когда появились лихорадка и миалгии. Ранее подобных эпизодов не отмечал.

В анамнезе около 10 лет: артериальная гипертензия с максимальным повышением артериального давления (АД) до 160/110 мм рт. ст., хронический пиелонефрит, хронический простатит, в 2000 г. производилась чреспузырная аденомэктомия. В 2005 г. при обследовании были выявлены железистые полипы сигмовидной кишки, рекомендовано проведение контрольных колоноскопий 1 раз в год, однако эти рекомендации больным выполнены не были.

## Объективный осмотр и лабораторные данные

При поступлении состояние больного средней тяжести. В легких дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 18 в минуту. Тоны сердца глухие, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 68 в минуту. АД — 150/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Отеков нет. Мочеиспускание безболезненное.

В клиническом анализе крови при поступлении отмечены лейкоцитоз до  $15,4 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и относительной лимфопенией (палочкоядерные нейтрофилы — 11%, сегментоядерные нейтрофилы — 69%, эозинофилы — 6%, лимфоциты — 8%, моноциты — 5%) и высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) —

54 мм/ч. В дальнейшем уровень лейкоцитов вернулся к норме, однако СОЭ оставалась повышенной (40—58 мм/ч) и на фоне лихорадки прогрессировала нормохромная анемия (снижение гемоглобина в динамике до 103 г/л).

В общем анализе мочи наблюдали относительную плотность 1013, лейкоцитурию 20—30 в поле зрения, протеинурию 0,16 г/л в отсутствие клинических признаков острой инфекции мочевых путей и дизурических расстройств. В последующих анализах протеинурия исчезла.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня мочевины и креатинина (до 16,8 и 0,26 ммоль/л соответственно), остальные показатели — в пределах нормы.

При иммунологическом исследовании выявлено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 384 мг/л (норма — менее 6,0 мг/л), серомукоида — до 1888 ед (норма — до 150 ед), антистрептолизин-О (АСЛ-О) — менее 250 ед, антитела к ДНК, криопреципитаты не выявлены.

Электрофорез белков: общий белок — 6,4 г%, диспротеинемия, гипергаммаглобулинемия (альбумины — 29,4%,  $\alpha_1$ -глобулины — 8,2%,  $\alpha_2$ -глобулины — 16,6%,  $\beta$ -глобулины — 13,3%,  $\gamma$ -глобулины — 32,5%).

Неоднократные посевы крови, мочи, кала не дали роста микрофлоры. Анализы крови на антитела к ВИЧ, HbS-антиген, реакцию Вассермана, антитела к HCV, малярийные плазмодии — отрицательны. Реакция связывания комплемента (РСК) с антигеном Провачека, реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) с сальмонеллезным, иерсиниозным и псевдотуберкулезным диагностикумом — отрицательны.

Уровень простатспецифического антигена (ПСА) соответствует нормальным значениям. Прокальцитонин-тест — слабоположителен (0,5—2 нг/мл).

***Данные инструментальных методов обследования и консультации специалистов***

При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. При рентгенографии желудка с досмотром кишечника диагностирована скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и признаки гастрита, пассаж бариевой взвеси — своевременный.

При рентгенографии черепа и околоносовых пазух костно-травматических изменений не обнаружено, лобные пазухи не развиты, клетки решетчатой кости и верхнечелюстные пазухи воздушны. Рентгенографически костно-травматических изменений в костях таза не определяется.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена картина посттуберкулез-

ных изменений в правом легком, при КТ органов брюшной полости — атеросклероз аорты, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, при КТ головного мозга — картина дисциркуляторной энцефалопатии (диффузные атрофические и очаговые изменения головного мозга, склероз сосудов головного мозга).

По данным электрокардиограммы (ЭКГ) выявлено вертикальное положение электрической оси сердца, синусовый ритм, умеренные изменения миокарда левого желудочка.

На эхокардиограмме (ЭхоКГ) видна умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка. При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства зафиксированы умеренная гепатомегалия, диффузные изменения печени, липоматоз поджелудочной железы, киста левой почки, признаки хронических пиелонефрита и простатита. При УЗИ щитовидной железы наблюдались диффузные изменения в долях железы, коллоидные зоны в обеих долях.

По данным эзофагогастродуоденоскопии диагностированы явления поверхностного гастрита, по данным колоноскопии — полипы и дивертикулы сигмовидной кишки, признаки хронического колита.

Была выполнена биопсия полипов сигмовидной кишки, препараты исследованы в МНИОИ им. П.А. Герцена, сделано заключение: в одном препарате — тубулярная аденома со слабой и умеренной дисплазией, в другом — аденома с выраженной дисплазией, однако было отмечено, что материал скудный и препараты неудовлетворительного качества. Онкологом рекомендовано иссечение полипов сигмовидной кишки после нормализации соматического состояния.

Результаты стеральной пункции: бласты — 1%, сдвиг лейко-эритроцитарного соотношения в сторону белого ряда, белый росток раздражен. Красный росток сохранен, эритропоз преимущественно нормобластический. Мегакарициты в достаточном количестве. Препараты были изучены гематологом, данных, подтверждающих гемобластоз, не обнаружено, выявлены признаки железодефицитной анемии.

Больной получил консультации хирурга, ЛОР-врача, инфекциониста (данных, свидетельствующих о наличии острой хирургической, оториноларингологической, инфекционной патологии, нет), окулиста (оперированная глаукома, афакия обоих глаз, при осмотре глазного дна — диск зрительного нерва бледно-розовый, с четкими границами, ангиосклероз сосудов сетчатки), невролога (диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия II стадии с преимущественным нарушением кровоснабжения в вертебробазиллярной системе).

**Течение заболевания в стационаре**

Учитывая гектическую лихорадку с сильным ознобом у больного, лейкоцитоз в клиническом анализе крови при поступлении, была начата эмпирическая терапия антибактериальными препаратами: цефотаксим в дозе 1,0 г 4 раза в сутки внутримышечно (в/м) в сочетании с гентамицином — 160 мг 1 раз в сутки в/м, затем метронидазол в дозе 100 мг внутривенно (в/в) капельно 2 раза в сутки в сочетании с ципрофлоксацином — 100 мг 2 раза в сутки в/в капельно, после этого цефепим в дозе 2,0 г + раствор NaCl 0,9% — 200,0 мл в/в капельно 2 раза в сутки. Также проводилась дезинтоксикационная терапия в/в инфузиями 5% глюкозы, гипотензивная терапия эналаприлом в дозе 5 мг 2 раза в сутки.

На фоне проводимой терапии у больного сохранялась стойкая лихорадка (до 39,7°C), преимущественно в ночное время, сопровождаемая сильными ознобами. Лихорадка купировалась в/м введением раствора диклофенака, при этом снижение температуры после инъекций сопровождалось профузным потоотделением. Больной отмечал выраженную общую слабость, боли в горле при глотании, головные боли. Также пациент жаловался на боли в мышцах задней группы обоих бедер на высоте лихорадки, проходящие при снижении температуры тела, при этом визуально и пальпаторно патологии мышц не выявлялось, объем активных и пассивных движений в тазобедренных суставах с обеих сторон сохранен, движения безболезненные, патологии других суставов также не выявлено.

При *дополнительном сборе анамнеза* удалось выяснить, что головные боли у пациента появились в последние несколько месяцев, локализуются в височной области с обеих сторон, носят жгучий характер, сопровождаются кратковременным припуханием височных сосудов. При визуальном осмотре: височная область с обеих сторон не изменена, при пальпации височные артерии извитые, стенка их уплотнена, временами пальпация болезненна, больше справа, кожная температура не повышена, пульсация артерий сохранена, хотя и несколько ослаблена.

Таким образом, учитывая пожилой возраст больного (старше 50 лет), появление «новых» головных болей, изменения височной артерии, высокую СОЭ — до 54 мм/ч, а также результаты иммунологического обследования (повышение СРБ до 384 мг/л, серомукоида — до 1888 ед, гипергаммаглобулинемия — до 32,5%), больному был поставлен диагноз ГКА. Биопсия височной артерии не проводилась по техническим причинам. Начата терапия преднизолоном в дозе 30 мг/сут. На фоне кортикостероидной терапии в течение 2 дней нормализовалась температура тела, исчезли боли при глотании и в мышцах. Головные боли стали менее интенсивными, хотя

полностью и не прошли. При этом в общем анализе крови в динамике отмечено снижение СОЭ до 16 мм/ч, заметное снижение уровня СРБ (до 0 мг/л) и серомукоида (до 264 ед). В биохимическом анализе крови снизились уровни мочевины и креатинина (до 12,3 и 0,10 ммоль/л соответственно). Также к терапии были добавлены препараты железа (Сорбифер Дурулес — 1 таблетка 2 раза в день), на фоне чего уровень гемоглобина в клиническом анализе крови повысился до 129 г/л. По рекомендации онколога больного перевели в хирургическое отделение, где посредством метода эндоскопии у него были удалены полипы сигмовидной кишки. За период пребывания в хирургическом отделении самочувствие пациента на фоне продолжающейся глюкокортикостероидной терапии не ухудшилось, неинтенсивные головные боли в височных областях беспокоили временами, температура тела была нормальной. При пальпации в височной области с обеих сторон патологии не выявлялось.

Данные гистологического исследования операционного материала полипов сигмовидной кишки: железистый полип с тяжелой дисплазией и малигнизацией (высокодифференцированная темноклеточная аденокарцинома).

В удовлетворительном состоянии больной был выписан из стационара через 11 дней после операции под наблюдение ревматолога и онколога по месту жительства с окончательным клиническим диагнозом: «Гигантоклеточный артериит, возможно, паранеопластического характера. Малигнизированные полипы сигмовидной кишки. Хронический колит. Гипертоническая болезнь II стадии. Хронический пиелонефрит, хронический простатит вне обострения».

После выписки амбулаторно консультирован профессором, зав. кафедрой факультетской терапии РГМУ им. акад. А.И. Нестерова Н.А. Шостак. Был подтвержден вышеуказанный диагноз. С учетом сохраняющейся в течение месяца ремиссии заболевания показано снижение дозы преднизолона, первоначально на 5 мг в неделю, при достижении суточной дозы 20 мг — на 2,5 мг в неделю, также рекомендовано наблюдение ревматолога по месту жительства. Через 1 мес после выписки из стационара состояние больного оставалось удовлетворительным, эпизоды лихорадки не рецидивировали, боли в височных областях практически не беспокоили, доза преднизолона была снижена до 12,5 мг/сут.

**Обсуждение**

В данном случае течение ГКА имело ряд особенностей в связи с преобладанием в клинической картине заболевания общей симптоматики. В «классическом» варианте болезнь дебютирует с постоянных острых двусторонних интенсивных головных болей в лобной и теменной областях.

Отмечается болезненность при касании кожи, набухание, отечность височных артерий, ослабление пульсации. При этом другие клинические проявления могут быть различными или отсутствовать [2]. При иных вариантах начала болезни в клинике доминируют кажущаяся изолированной ревматическая полимиалгия или признаки поражения артерий внекраниальной локализации, однако детальное обследование позволяет выявить латентно протекающие поражения височных артерий [2]. Наиболее сложными для диагностики являются случаи, когда сосудистый генез наблюдаемых симптомов неясно выражен, например при развитии периферических нейропатий или поражении других органов (легкие, желудочно-кишечный тракт, молочные железы). Еще более трудными в диагностическом плане являются случаи, когда заболевание представлено только конституциональными (общими) симптомами в сочетании с высокой СОЭ, что требует проведения у больного разностороннего обследования [2], в том числе и с целью исключения злокачественных новообразований.

Сосудистые расстройства при ГКА зависят от локализации процесса в артериальном русле; помимо височных артерий в процесс могут быть вовлечены верхнечелюстная («перемежающая хромота» при жевании, беспричинная зубная боль), наружная сонная (отек лица, нарушения слуха, глотания), артерии, снабжающие кровью глаза и глазные мышцы (снижение или полная потеря зрения) [1,2]. Весьма характерно преходящее снижение зрения (*amavrosis fugax*). Слепота — самое грозное раннее осложнение ГКА. Нередко также процесс локализуется в аорте с развитием синдрома дуги аорты, аневризмы аорты, а также в крупных артериях.

Классификационные критерии ГКА [4] представлены в таблице. При наличии 3 и более любых критериев можно поставить диагноз с чувствительностью 93,5% и специфичностью 91,2%. Отрицательные результаты биопсии не позволяют полностью исключить диагноз ГКА, так как поражение сосудов нередко носит очаговый сегментарный характер [5].

В 40—60% случаев ГКА сочетается с ревматической полимиалгией — воспалительным заболеванием опорно-двигательного аппарата, характеризующимся следующими диагностическими признаками: возраст не менее 50 лет в дебюте заболевания; сильные боли по крайней мере в 2 из следующих областей — плечевой пояс, тазовый пояс и шея, —

усиливающиеся при движении, сопровождающиеся выраженной утренней скованностью и нарушением подвижности; двусторонняя локализация болей в плечевом и тазовом поясе; СОЭ > 35 мм/ч; быстрый положительный эффект терапии преднизолоном не более 15 мг/сут; отсутствие признаков ревматоидного артрита [1, 6]. Для постановки диагноза необходимо наличие всех указанных признаков. Общепринятых критериев диагностики ревматической полимиалгии не существует [1].

Рекомендуемое в стационаре обследование больных с подозрением на ГКА включает в себя лабораторные и инструментальные методы, а также морфологическое исследование биоптата височной артерии. К лабораторным методам обследования относят определение СОЭ, СРБ и уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6), который является, по данным многих исследований, более чувствительным маркером активности воспалительного процесса при ГКА, чем СОЭ и СРБ [7]. Из инструментальных методов диагностики в клинике применяют ультразвуковое ангиосканирование с доплерографией. Впрочем, оно не позволяет уверенно дифференцировать воспалительное и атеросклеротическое поражение сосуда. Значение магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии в диагностике заболевания обсуждается [1].

Основными препаратами в лечении больных ГКА являются глюкокортикостероиды (ГКС): преднизолон 40—60 мг/сут в несколько приемов до нормализации СОЭ и устранения симптомов с дальнейшим снижением дозы до 2,5—5 мг в день каждые 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут, затем на 10% каждые 2 нед до дозы 10 мг/сут, далее по 1 мг в день каждые 4 нед [1] под контролем лабораторных показателей: СОЭ, СРБ, ИЛ-6. Отмечена также важность контроля уровня матриксных металлопротеиназ (желатиназ) и их ингибиторов для оценки активности воспалительного процесса и ремоделирования сосудистой стенки при ГКА [8].

Классификационные критерии ГКА [4]

Критерий	Признаки
Возраст	Старше 50 лет
«Новые» головные боли	Появление ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и/или локализации
Изменения височной артерии	Болезненность при пальпации или снижение пульсации височных артерий, не связанное с атеросклерозом артерий шеи
СОЭ	Увеличение СОЭ > 50 мм/ч
Биопсия (гистологические данные)	Васкулит с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками

При отсутствии эффекта в первые 2—3 нед первоначальную дозу преднизолона постепенно увеличивают. При тяжелом течении дозу препарата повышают до 60—80 мг/сут или проводят пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 1 г на протяжении 3 сут в/в с последующим переходом на поддерживающую дозу 20—30 мг/сут *per os* [1, 2]. Длительность стероидной терапии оценивается индивидуально. Если в течение 6 мес на фоне приема преднизолона 2,5 мг/сут клинические проявления заболевания отсутствуют, лечение может быть прекращено [1]. Больным ГКА показан прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 100—125 мг/сут для снижения риска развития ишемических осложнений — офтальмологических и цереброваскулярных [1, 9]. Обсуждают возможность назначения при ГКА статинов с той же целью, однако вопрос об их эффективности остается открытым [10]. Эффективность других лекарственных препаратов, в частности метотрексата, ранее считалась не доказанной [2, 11], однако последние данные ставят это под сомнение [12].

На фоне длительной ГКС-терапии пациентам показаны мониторинг и профилактика возможных осложнений. Необходим регулярный контроль АД, минеральной плотности костной ткани. При наличии факторов риска гастропатии (язвенная болезнь в анамнезе, развитие явлений желудочной диспепсии на фоне лечения) больным с профилактической целью назначают антисекреторные препараты. Всем пациентам, длительно получающим ГКС, рекомендован прием кальция и витамина D, а при наличии показаний (пожилой возраст, переломы в анамнезе, снижение мине-

ральной плотности костной ткани на 1—1,5 стандартных отклонения от пиковой костной массы по данным рентгеновской денситометрии) — и бисфосфонатов.

В целом прогноз для жизни больных ГКА благоприятен. Пятилетняя выживаемость — почти 100% [3]. Тем не менее существует серьезная опасность развития различных осложнений заболевания, в первую очередь потери зрения. У ряда больных, имеющих антитела к фосфолипидам, возрастает риск развития венозных и артериальных тромбозов [13]. Поэтому очень важным является незамедлительное назначение ГКС в адекватной дозе больным ГКА сразу после постановки диагноза для профилактики сосудистых осложнений.

В представленном нами случае неспецифичность доминирующих симптомов заболевания (лихорадка, повышение СОЭ) несколько затруднила диагностику. Быстрый положительный клинический эффект от терапии преднизолоном, нормализация лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, серомукоид, гемоглобин) свидетельствовали в пользу диагноза ГКА. Выявление малигнизации полипов сигмовидной кишки по результатам исследования операционного материала позволяет обсуждать вторичный, паранеопластический, характер височного артериита. Подобные случаи описаны и в литературе [14, 15]. Удаление полипов (а также отсутствие данных, подтверждающих метастатическое поражение внутренних органов) значительно улучшает прогноз жизни больного и повышает вероятность достижения стойкой ремиссии ГКА после постепенного снижения дозы и отмены преднизолона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М., ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Бунчук Н.В. Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия. М.; 1992.
3. Salvarani C., Crowson C.S., O'Fallon W.M. et al. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteriitis in Olmsted country, Minnesota, over a fifty year period. *Arthritis Rheum* 2004;51:264—8.
4. Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteriitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122—8.
5. Gabriel S., O'Fallon W.M., Achkar A.A., Hunder G.G. The use of clinical characteristic to predict the results of temporal artery biopsy among patients with suspected giant cell arteriitis. *J Rheumatol* 1995;22:93—6.
6. Bird H.A., Esselinckx W., Dixon A.S. et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38:434—9.
7. Weyand C.M., Fulbright J.W., Hunder G.G. et al. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000;43:1041—8.
8. Segarra M., Garcia-Martinez A., Sanchez M. et al. Gelatinase expression and proteolytic activity in giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1429—35.
9. Stone J.H. Antiplatelet versus anticoagulant therapy in patients with giant cell arteriitis: which is best? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:136—7.
10. Narvaez J., Bernad B., Nolla J.M., Valverde J. Statin therapy does not seem to benefit giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:322—7.
11. Spiera R.F., Mitnick H.J., Kupersmith M. et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteriitis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:495—501.
12. Mahr A.D., Jover J.A., Spiera R.F. et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789—97.
13. Duhaut P., Berruyuer M., Pinede L. et al. Anticardiolipin antibodies and giant cell arteriitis. A prospective, multicenter case-control study. *Arthritis Rheum* 1998;41:701—9.
14. Liozon E., Loustaud V., Fauchais A.L. et al. Concurrent temporal (giant cell) arteritis and malignancy: report of 20 patients with review of the literature. *J Rheumatol* 2006;33:1606—14.
15. Hutson T.E., Hoffman G.S. Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care Res* 2000;6:417—23.