

Т.В. Спичак

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Диагностика и лечение тонзиллита у детей с позиций доказательной медицины

Контактная информация:

Спичак Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией стандартизации и клинической фармакологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-65

Статья поступила: 28.01.2010 г., принята к печати: 05.04.2010 г.

Основное внимание в статье уделено проблемам этиологической диагностики острого тонзиллита у детей в России и за рубежом, а также принципам обоснованной антибактериальной терапии, представленным в современных руководствах, и методам профилактики.

Ключевые слова: дети, острый тонзиллит, диагностика, лечение, профилактика.

130

Несмотря на отсутствие точных данных о распространенности тонзиллита среди детей это заболевание вызывает наибольшее беспокойство у врачей амбулаторной практики. В первую очередь это связано с полиэтиологичностью острого тонзиллита.

В большинстве случаев острый тонзиллит обусловлен вирусной инфекцией, вызванной адено-, рино-, коронавирусами, вирусами гриппа, парагриппа, Эпштейна–Барра, Коксаки А. и др. Однако у 28–40% детей он имеет бактериальную этиологию, при этом основная роль принадлежит β -гемолитическому стрептококку группы А (БГСА), реже — стрептококкам групп С и G и другим возбудителям [1, 2].

Придавая особое значение БГСА, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра

выделяют «Стрептококковый фарингит» (J02.0) и «Стрептококковый тонзиллит» (J03.0), хотя в зарубежной литературе широко используют термин «тонзиллофарингит».

О *Streptococcus pyogenes* известно достаточно много:

- его основным резервуаром в организме человека является глотка, реже — кожа;
- инфицирование в большинстве случаев происходит при непосредственном контакте с больным (реже — с носителем) воздушно-капельным путем или через контаминированные предметы окружающей среды;
- *S. pyogenes* может вызывать вспышки тонзиллофарингита в организованных коллективах, в том числе среди детей школьного возраста;

T.V. Spichak

Scientific center of Children's Health, Russian Academy of medical Sciences, Moscow

Diagnostics and treatment of tonsillitis in children from the stand of evidence-based medicine

The main attention is given to the problems of etiological diagnostics of acute tonsillitis in children in Russia and foreign countries, and to the principles of well-grounded antibacterial treatment, presented in modern guidelines, and to the methods of prophylaxis.

Key words: children, acute tonsillitis, diagnostics, treatment, prophylaxis.

- БГСА-инфекция может быть причиной развития серьезных осложнений: к ранним осложнениям, возникающим на 4–6-й день болезни, относятся шейный гнойный лимфаденит, перитонзиллярный абсцесс; к поздним — острый гломерулонефрит (на 8–10 день болезни) и острая ревматическая лихорадка (на 2–3-й неделе болезни);
- развитие осложнений можно предотвратить с помощью адекватной терапии стрептококковых инфекций, однако эрадикация носительства *S. pyogenes* сопряжена с определенными трудностями, так как в ряде случаев возможна повторная колонизация тем же возбудителем [3].

Что заставляет вновь обращаться к проблеме тонзиллита (тонзиллофарингита) у детей и определяет ее актуальность?

Как правило, отличить острый вирусный и острый стрептококковый тонзиллит по клиническим признакам непросто. По-прежнему сохраняются трудности лабораторной этиологической диагностики. Это приводит к тому, что из-за опасения развития бактериальных осложнений антибактериальные препараты в России назначают 95% пациентов, обратившимся с жалобами на боль в горле. При этом в 71% случаев выбор препарата не соответствует современным рекомендациям [4]. В США антибактериальные препараты при остром тонзиллофарингите назначают 70% взрослых и детей и, как и в нашей стране, хотя и несколько реже (в 40% случаев), препарат выбирают неправильно [5].

Согласно эпидемиологическим данным, *S. pyogenes* является причиной тонзиллита не более чем у 50% детей с этим заболеванием. В этой связи очевидна необоснованность назначения антибактериальной терапии всем детям с тонзиллитом, следствием чего могут быть селекция устойчивых штаммов, нарушение биоценоза организма, повышение риска развития нежелательных явлений, связанных с лечением, неоправданные экономические затраты.

Отмеченный в последние годы рост устойчивости *S. pyogenes* к ряду антибактериальных препаратов диктует необходимость коррекции терапевтических подходов [6]. В этой связи основное внимание уделено проблемам и современным возможностям этиологической диагностики тонзиллита у детей, а также принципам антибактериальной терапии и методам профилактики заболевания с позиций медицины, основанной на доказательствах.

Установленные факты более частого выявления БГСА у детей в возрасте старше 5 лет и пика заболеваемости стрептококковым тонзиллитом в конце зимы и ранней весной не решают проблему дифференциальной диагностики [7].

Этиологическая диагностика

Неопровержимым доказательством стрептококковой этиологии тонзиллита является положитель-

ный результат культурального исследования мазка с поверхности миндалин и (или) слизистой оболочки задней стенки глотки. Однако данные выполненного в нашей стране многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования указывают на то, что для диагностики БГСА-инфекции в амбулаторных условиях бактериологическое исследование практически не проводится [4].

За рубежом широкое распространение получили методы экспресс-диагностики стрептококкового антигена в мазках с поверхности миндалин и (или) задней стенки глотки*. Современные экспресс-тесты, используемые в Европе и США, позволяют получить результат уже через 15–20 мин. Однако, несмотря на высокую специфичность (95–100%), они характеризуются более низкой чувствительностью (60–95%), чем культуральное исследование [8]. Иными словами, отрицательный результат экспресс-теста полностью не исключает стрептококковую этиологию заболевания. Поэтому специалисты Американской академии педиатрии при подозрении на стрептококковый тонзиллофарингит, несмотря на отрицательный результат экспресс-теста, рекомендуют проводить дополнительное бактериологическое исследование мазка из зева [9]. Время, необходимое для выполнения этих исследований, не позволяет врачу принять быстрое и обоснованное решение о целесообразности назначения антибактериальной терапии. Для ускорения процесса этиологической диагностики стрептококкового тонзиллита при соответствующих клинических симптомах и отрицательном результате экспресс-теста предложено использовать дополнительный экспресс-тест вместо культурального исследования [9]. Однако при сравнительной оценке чувствительности одного экспресс-теста, 2-х последовательных экспресс-тестов и экспресс-теста с последующим культуральным исследованием выявлены преимущества последнего варианта лабораторной диагностики [9].

Для более эффективного решения проблемы дифференциальной диагностики канадскими исследователями разработана и апробирована у большой группы больных шкала, учитывающая клинические признаки, наиболее характерные для стрептококкового тонзиллофарингита. Указанная шкала, чаще используемая в модификации W. McIsaac и соавт., предназначена как для детей, так и для взрослых [5]. По этой шкале оценивают: температуру тела выше 38°C, отсутствие кашля, увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов, отечность миндалин, а также возраст больного (табл. 1). Чем выше сумма баллов, тем вероятнее выделение БГСА (табл. 2). Тем не менее, даже при максимальной оценке (> 4 баллов) вероятность выделения БГСА составляет всего 51–53%. Несмотря на это, детям с оценкой ≥ 3 баллов из-за достаточно высокого риска развития бактериальных осложнений рекомендовано назначать антибактериальные препараты [5].

* Тесты экспресс-диагностики для выявления *S. pyogenes* в мазке из зева в нашей стране используются крайне редко.

Таблица 1. Шкала оценки клинических симптомов при остром тонзиллофарингите [5]

Критерий	Баллы
Температура > 38°C	1
Отсутствие кашля	1
Болезненность, увеличение переднешейных лимфоузлов	1
Отечность или экссудат на миндалинах	1
Возраст	
3–14 лет	1
15–44 года	0
≥ 45 лет	-1

Таблица 2. Суммарная оценка клинических симптомов острого тонзиллофарингита, риск обнаружения БГСА-инфекции и тактика ведения больного [5]

Балл	Риск БГСА-инфекции	Тактика лечения
≤ 0	1–2,5%	Не обследовать
1	5–10%	АБ не показаны
2	11–17%	Культуральное исследование АБ — если БГСА (+)
3	28–35%	
≥ 4	51–53%	Эмпирически АБ ± культуральное исследование

Примечание.

АБ — антибактериальные средства.

Действующие в настоящее время в США руководства по лечению тонзиллофарингитов позволяют не проводить культуральное исследование у детей с очень низким риском стрептококковой инфекции и рекомендуют назначать антибиотики лишь при положительном результате этого исследования или экспресс-теста. Данный стандартный подход обеспечивает выявление всех случаев БГСА-тонзиллофарингита у детей с жалобами на боль в горле [5].

Лечение

В соответствии с российскими и международными рекомендациями показанием для антибактериальной терапии при остром тонзиллите является доказанная или предполагаемая стрептококковая этиология болезни [5, 10]. Антибактериальная терапия при остром тонзиллите направлена не только на ликвидацию клинических проявлений болезни, но и на эрадикацию БГСА из ротоглотки, что предотвращает распространение возбудителя и предупреждает развитие осложнений [11].

Для лечения стрептококкового тонзиллофарингита используют пенициллины, цефалоспорины, макролиды и линкозамиды. По данным отечественных и зарубежных исследований, *S. pyogenes* отличается высокой чувствительностью к пенициллинам и цефалоспори-

нам [12]. β-лактамы остаются единственным классом антибиотиков, к которым у БГСА не развилась устойчивость.

В то же время определенное беспокойство вызывает проблема резистентности *S. pyogenes* к макролидам. В Японии и ряде европейских стран из-за частого и не всегда оправданного использования данной группы антибиотиков отмечен значительный рост устойчивости *S. pyogenes* к макролидам, превышающей 40% [11].

По результатам многоцентрового исследования ПеГАС, выполненного в России с целью изучения уровня резистентности клинических штаммов *S. pyogenes* к разным группам антибактериальных препаратов, зарегистрировано отсутствие устойчивых штаммов *S. pyogenes* к пенициллинам, включая амоксициллин [6]. Выявлен высокий уровень резистентности к тетрациклинам (более 40%), в то время как уровень приобретенной устойчивости к макролидным антибиотикам не превышает 10%. Наиболее низкая резистентность отмечена к 16-членным макролидам (джозамицин) [6].

В другом многоцентровом исследовании, охватывающем Центральный и Сибирский регионы России, выявлен рост устойчивости *S. pyogenes* к эритромицину, достигший в Иркутске 28%, при сохраняющемся низком уровне резистентности к джозамицину (7%) [13].

Наиболее низкий уровень резистентности *S. pyogenes* к джозамицину (что отличает его от 14–15-членных макролидных антибиотиков) объясняется тем, что к этому препарату не развивается устойчивость, связанная с механизмом активного выведения (эффлюкса) препарата из бактериальной клетки [13, 14].

С учетом высокой чувствительности БГСА к пенициллинам препаратами первого ряда для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита являются кислотоустойчивая форма феноксиметилпенициллина для приема внутрь и амоксициллин. Однако феноксиметилпенициллин необходимо принимать за 1 ч до или через 2 ч после еды, что не позволяет признать его идеальным для терапии, в то время как амоксициллин можно принимать независимо от приема пищи.

Амоксициллин, выпускаемый по оригинальной технологии в форме диспергируемых таблеток Солютаб (Флемоксин Солютаб, Астеллас Фарма, Япония), обладает наиболее высокой биодоступностью (93%) среди твердых лекарственных форм амоксициллина для приема внутрь (для сравнения: биодоступность амоксициллина в капсулах составляет 70%). Благодаря хорошей всасываемости Флемоксина Солютаб создаются более высокие и стабильные концентрации препарата в крови, а также сокращается время нахождения препарата в кишечнике, что снижает риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Для лечения стрептококкового тонзиллофарингита также могут быть использованы цефалоспорины I–II поколения (цефалексин, цефуросксим аксетил). При тяжелом течении тонзиллита можно применять бензилпенициллин внутримышечно в течение 2–3 дней с последующим переходом на феноксиметилпенициллин или



ПЕРВЫЙ ШАГ
К НОВЫМ
ПОБЕДАМ

ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®

амоксциллин 125 мг, 250 мг, 500 мг



- Препарат выбора при неосложненных инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов у детей¹
- Обладает высокой активностью в отношении ключевых возбудителей респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*)^{2, 3, 4}
- Обеспечивает самую высокую биодоступность среди твердых лекарственных форм амоксициллина (93%), сопоставимую с инъекциями⁵
- Благодаря низкой «остаточной» концентрации, в 4 раза меньше, чем амоксициллин в капсулах, воздействует на нормальную микрофлору кишечника⁵
- Разрешен к применению с первых дней жизни

1. Баранов А. А. и соавт. КМАХ 2007; 9: 199–210.

2. Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2006; 8: 33–47.

3. Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2005; 7: 154–166.

4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л. С. и соавт., Смоленск: МАКМАХ, 2007.

5. Богомилский М. Р. и соавт. Лечащий врач 2000; 1: 4–8.

амоксциллин [2, 10]. У детей с аллергией на прием β -лактамовых антибиотиков предпочтительны макролидные антибиотики, которые отличаются низкой токсичностью и высокой концентрацией в тканях, в том числе в тканях миндалин.

Для эрадикации БГСА необходим 10-дневный курс антибактериальной терапии [10], хотя соблюдать эту рекомендацию оказывается достаточно сложно из-за сравнительно быстрого наступления клинического улучшения. Более короткие курсы лечения возможны при использовании бензатина бензилпенициллина и азитромицина. Однократное введение бензатина бензилпенициллина необходимо лишь при сомнении в выполнении больным рекомендаций перорального приема антибиотиков; при наличии в анамнезе у больного или ближайших родственников ревматической лихорадки; у больных, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, а также при вспышках БГСА-инфекции в детских организованных коллективах [7]. Курс лечения азитромицином составляет 5 дней. При попытке использовать 3-дневные курсы лечения острого тонзиллита зарегистрирована низкая (54%) эрадикация БГСА [15].

Показана также возможность использования более коротких курсов лечения джозамицином. Подтверждением этого являются результаты рандомизированного сравнительного исследования 5-дневного курса джозамицина (по 50 мг/кг в сутки в 2 приема) и 10-дневного курса феноксиметилпенициллина, в котором оба антибиотика не отличались ни по клинической (соответственно, 90 и 89%), ни по бактериологической (88 и 87%) эффективности [16].

В другом многоцентровом проспективном открытом сравнительном рандомизированном исследовании новой лекарственной формы джозамицина (Вильпрафен Солютаб), которое проводится в нашей стране, согласно предварительным результатам, показана высокая и практически равная клиническая (соответственно, 96 и 97%) и бактериологическая (100 и 92%), эффективность 7-и 10-дневных курсов лечения стрептококкового тонзиллофарингита у детей и подростков**. Масштабность выполненных исследований с тщательной микробиологической верификацией выделенных БГСА-штаммов, возможно, позволит внести коррективы в существующие рекомендации по длительности лечения острого тонзиллита джозамицином.

Несоблюдение современных рекомендаций по лечению острых тонзиллитов у детей и тем более ошибочная тактика не только мешают достичь клинической и микробиологической эффективности, но могут повлечь за собой развитие серьезных осложнений. Среди наиболее типичных ошибок — невыполнение культуральных исследований мазков из зева и (или) задней стенки глотки, замена системной антибактериальной терапии местными средствами, а также использование препаратов, к которым

выработана устойчивость БГСА (ко-тримоксазол, тетрациклины, фузидин). Существенным упущением следует признать недооценку сохраняющейся клинической и микробиологической эффективности и безопасности пенициллинов, а сокращение курса антибактериальной терапии при клиническом улучшении в лучшем случае формирует носительство, в худшем — может стать причиной развития осложнений [11, 18].

О неэффективности терапии принято говорить, если клинические симптомы болезни сохраняются более 72 ч после начала антибактериальной терапии или если после полного курса лечения сохраняется выделение БГСА. При этом неудачи в лечении чаще всего обусловлены недостаточной дозой препарата, коротким курсом лечения или несоблюдением условий приема препарата. Другой причиной неэффективного лечения тонзиллита является наличие в ротоглотке ко-патогенов, вырабатывающих β -лактамазы — таких, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и др. Число указанных копатогенов существенно (до 94%) возрастает у детей с рецидивирующим тонзиллитом [17]. Кроме того, БГСА в ряде случаев может проникать внутрь эпителиальных клеток (феномен интернализации), где он малодоступен для β -лактамовых антибиотиков, что также может быть причиной неудач лечения.

При рецидивировании стрептококкового тонзиллита, когда его эпизоды заболевания повторяются неоднократно в течение нескольких месяцев и сопровождаются выделением с поверхности миндалин при культуральном исследовании БГСА (при отрицательных результатах микробиологических исследований между эпизодами), а также повышением титров противострептококковых антител, препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил или линкозамиды [18].

Особый интерес представляет вопрос о носительстве БГСА. Его распространенность зависит от возраста детей, сезона, географических и эпидемиологических факторов. С возрастом учащается заселение ротоглотки условно-патогенной флорой, в том числе *S. pyogenes* [19]. Носителями БГСА-инфекции в регионах с умеренным климатом являются около 20% детей школьного возраста (в жарких странах — более 40%). Носительство *S. pyogenes* не сопровождается активацией иммунных реакций на микроорганизм и, как правило, не нуждается в антибактериальной терапии за исключением случаев ревматической лихорадки у больного или членов его семьи [11].

Несмотря на возможности современной антибактериальной терапии БГСА-тонзиллита, вопросы профилактики стрептококкового тонзиллита и синдрома стрептококкового токсического шока заслуживают особого внимания. Помимо гигиенических мероприятий основная роль в профилактике стрептококковых инфекций должна принадлежать современным вакцинам. Эта проблема находится в стадии разработки.

** Рожкова Л.В., Кречиков В.А. Место макролидов в лечении стрептококковых инфекций дыхательных путей в педиатрической практике. Доклад на 18-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания; 9–12 декабря 2008 г., Екатеринбург.

Получены результаты первых клинических испытаний (на 30 здоровых добровольцах) 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов высоковирулентных БГСА-штаммов. Указанная рекомбинантная вакцина против А-стрептококковых штаммов стимулирует иммунный ответ, не проявляя признаков токсичности и не вступая в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человека. Это вселяет определенный оптимизм, однако необходимы дальнейшие исследования [20].

Заключение

В настоящее время имеются все возможности для улучшения этиологической диагностики тонзиллита у детей. Широкое внедрение в практику клинической шкалы МакАйзека при низком риске стрептококковой инфекции позволит сократить необоснованное культуральное

исследование мазка из зева и назначение антибактериальной терапии. В то же время, несмотря на экономические сложности, без внедрения в амбулаторную практику экспресс-тестов диагностики стрептококкового антигена мы не сможем одновременно решить проблему профилактики бактериальных осложнений и проводить политику рациональной антибактериальной терапии. Важно помнить, что стрептококковый тонзиллит остается одним из немногих заболеваний, при которых сохраняется эффективность пенициллинов, а пероральные цефалоспорины I–II поколения, макролиды и линкозамиды являются альтернативными препаратами. Для достижения клинической и бактериологической эффективности лечения стрептококкового тонзиллита следует придерживаться существующих практических рекомендаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pichichero M. Group A Streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment // *Annals Emerg Med*. 1995. 25 (3). P. 390–402.
2. Богомильский М.Р. Антибактериальная терапия при остром тонзиллофарингите у детей // *Consilium medicum*. Педиатрия. 2005. 7 (1). Доступно на: http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/05_01/5.shtml.
3. Wong A., Wong M. Streptococcus pyogenes. В кн. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Пер. с англ. / Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.-П. Бутцлера. Смоленск: МАКМАХ, 2003. С. 200–204.
4. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. и др. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // *Терапевтический архив*. 2004. 5. С. 45–51.
5. McIsaac W., Kellner J., Aufricht P. et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults // *JAMA*. 2004. 291 (13). P. 1587–1595.
6. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005. 7 (2). С. 154–166.
7. Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита // *Антибиотики и химиотерапия*. 1999. 9. С. 19–23.
8. Gerber M. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1989. 8. P. 820–824.
9. Gieseke K. et al. Evaluating the American Academy Pediatrics diagnostic standart for Streptococcus pyogenes pharyngitis: Backup culture versus repeat rapid antigen testing // *Pediatrics*. 2003. 111. P. 666–670.
10. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Страчунского // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2007. 9 (3). С. 200–210.
11. Белов Б.С., Гришаева Т.П. А-стрептококковый тонзиллит: современные аспекты антибактериальной терапии // *Педиатрическая фармакология*. 2007. 4 (3). С. 58–66.
12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
13. Сидоренко С.В., Грудинина С.А., Филимонова О.Ю. и др. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди Streptococcus pneumoniae и Streptococcus pyogenes в Российской Федерации // *Клиническая фармакология и терапия*. 2008. 17 (2). С. 1–4.
14. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // *Клиническая фармакология и терапия*. 2005. 14 (4). С. 1–4.
15. Ioannidis J., Contopoulos-Ioannidis D.G., Chew P., Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* 2001. 48. P. 677–689.
16. Portier H., Bourrillon A., Lucht F. et al. Treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis in children with a 5-day course of josamycin // *Arch Pediatr*. 2001. 8 (7). P. 700–706.
17. Brook I. The role of beta-lactamase producing bacteria and bacterial interference in streptococcal tonsillitis // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2001. 17 (6). P. 439–442.
18. Страчунский Л.С., Богомильский М.Р. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита // *Детский доктор*. 2000. 3. С. 32–33.
19. Катосова Л.К., Намазова Л.С., Кузнецова М.Н. и др. Мониторинг носительства условно патогенной микрофлоры ротоглотки здоровых детей // *Педиатрическая фармакология*. 2007. 4 (2). С. 23–29.
20. McNeil S., Halperin S., Langlay J. et al. Safety and immunogenicity of 26 valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers // *Clin. Infect. Dis*. 2005. 41. P. 1114–1122.