

ХОБЛ: ключевые проблемы

Е.И. Шмелев

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – понятие, сформировавшееся относительно недавно (в начале 1990-х годов). В связи с разночтениями в определении, подходах к диагностике и лечению ХОБЛ в 1990-х годах стали создаваться национальные и международные стандарты по этой проблеме (Канада, 1992; США, 1995; Европейское респираторное общество, 1995; Россия, 1995; Великобритания, 1997). В этих документах определение понятия ХОБЛ оставалось все же нечетким. В 1999 г. в России была опубликована Федеральная программа по ХОБЛ, в которой подчеркивалось отсутствие общепринятого определения ХОБЛ. В сентябре 2000 г. на очередном конгрессе Европейского респираторного общества (ЕРО) был обнародован проект документа под названием GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) – результат работы экспертов ВОЗ по проблеме ХОБЛ. В настоящей статье обсуждаются некоторые наиболее важные на сегодняшний день проблемы ХОБЛ.

Понятие ХОБЛ

Одной из наиболее важных проблем является формулировка понятия ХОБЛ. Чтобы пульмонологи разных регионов и разных школ понимали друг друга и “говорили на одном языке”, необходимо использовать такое определение ХОБЛ, которое включало бы все основополагающие признаки болезни, позволяющие отличать ХОБЛ от других патологических состояний. Кроме того, необходимо четко определить, что такое ХОБЛ – собиратель-

ное понятие или самостоятельная нозологическая форма. При многолетнем обсуждении этих вопросов постепенно формировалась современная концепция.

В 1995 г. в рекомендациях ЕРО [1] формулировка понятия ХОБЛ выглядит следующим образом: “ХОБЛ – расстройство, характеризующееся снижением максимального потока выдоха и медленным опорожнением легких. Это состояние не меняется в течение месяцев. Обструкция медленно

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хроническое экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы, с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и легочной паренхимы, с развитием эмфиземы, проявляющееся частично обратимой бронхиальной обструкцией, характеризующееся прогрессирующим и нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности.

прогрессирует и необратима. Обструкция возникает в результате различного соотношения болезни воздухоносных путей и эмфиземы”. Уже в этом первом обобщающем труде подчеркивалась идея о существовании множества заболеваний, протекающих с хронической бронхиальной обструкцией, и рекомендовалось отличать от ХОБЛ муковисцидоз, бронхоэктазии, облитерирующие бронхиты.

Руководство Британского торакального общества (1997) [2] приводит аналогичную формулировку ХОБЛ: “ХОБЛ – хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся обструкцией воздухоносных путей (снижение ОФВ₁ и ОФВ₁/ЖЕЛ)*, которая не меняется значительно в течение нескольких месяцев. Большинство нарушенных легочных функций неизменно, однако некоторые нарушения обратимы под

влиянием бронходилататоров или других средств. Подчеркивается наличие хронического бронхита и эмфиземы как составных частей ХОБЛ, при этом трудно вычислить индивидуальный вклад того или иного компонента”. В этом документе также подчеркивается необходимость отличать ХОБЛ от муковисцидоза, бронхоэктазии и облитерирующего бронхита. В то же время во многих публикациях этого периода присутствовала тенденция к использованию ХОБЛ как собирательного понятия, включавшего понятия хронического обструктивного бронхита, эмфиземы, бронхита, “болезни малых воздухоносных путей”, что свидетельствовало об отсутствии одинакового понимания проблемы.

В рекомендациях Американского торакального общества [3] дана следующая формулировка: “ХОБЛ – болезненное состояние, характеризующееся наличием бронхиальной обструкции вследствие хронического бронхита и эмфиземы; обструкция прогрессирует, может сопровождаться бронхиальной гиперреактивностью и может быть частично обратима”.

Наконец, в GOLD [4] приведена следующая формулировка понятия: “ХОБЛ – болезненное состояние, характеризующееся не полностью обратимой бронхиальной обструкцией. Обструкция прогрессирует и является следствием атипичной воспалительной реакции легких на раздражающие частицы и газы”. При этом подчеркивается, что ни бронхит, ни эмфизема не отражают весь объем патологических изменений в паренхиме легких и воздухоносных путях, поэтому их не используют в формулировке ХОБЛ.

Национальные документы по проблеме ХОБЛ: Федеральная программа [5], монографии по ХОБЛ [6] подчер-

Евгений Иванович Шмелев – профессор, руководитель отдела пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва.

* ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ую секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

Таблица 1. Основные патогенетические механизмы ХОБЛ

Группы механизмов	Уровни нарушения
Мукоцилиарная дисфункция	Гиперсекреция бронхиальной слизи Редукция мукоцилиарного транспорта Повреждение слизистой оболочки
Структурные изменения	Гиперплазия/метаплазия бокаловидных клеток Гипертрофия слизистых желез Гипертрофия гладкой мускулатуры Фиброз воздухоносных путей Разрушение альвеол
Воспаление	Пролиферация и активация клеток воспаления (CD8+ лимфоциты, моноциты/макрофаги, нейтрофилы) Увеличение продукции медиаторов воспаления (IL-8, TNF- α , LTB-4, оксиданты) Нарушения баланса протеазы/антипротеазы Колонизация микроорганизмов
Обструкция воздухоносных путей	Нарушение прикрепления альвеол к бронхиолам Потеря эластической тяги Спазм гладкой мускулатуры
Системные (внелегочные) механизмы	Гипотрофия Снижение индекса массы тела Повреждение скелетных мышц: слабость, гипотрофия

квивают наличие трудностей в создании четкой формулировки ХОБЛ. К настоящему времени можно выделить ряд положений, обязательных для формулировки ХОБЛ:

- хроническое воспаление, обусловленное факторами экологической агрессии (раздражающие частицы и газы);
- поражение воздухоносных путей и паренхимы легких (болезнь легких);
- прогрессирующая бронхиальная обструкция.

С учетом современных представлений, можно предложить следующую оптимизированную рабочую формулировку ХОБЛ:

“Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хроническое экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы, с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и легочной паренхимы, с развитием эмфиземы, проявляющееся частично обратимой бронхиальной обструкцией, характеризующееся прогрессирующим и нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности”.

Понятие “эмфизема” целесообразно временно включить в определение ХОБЛ для того, чтобы подчеркнуть, что ХОБЛ без эмфиземы быть не может. Поэтому в клинический диа-

гноз при ХОБЛ отдельно выносить эмфизему не следует. Речь может идти только о степени ее выраженности по результатам функционального исследования легких.

Следующий важный вопрос: ХОБЛ – это болезнь или болезни? По этому поводу было много разных точек зрения: от собирательного понятия (“болезни”) до двойственности понятия (на ранних этапах – “болезни”, а в финальной стадии – “болезнь”). Однако все формулировки должны служить унифицированию взглядов на ХОБЛ, что позволит получать истинные эпидемиологические данные и будет способствовать оптимизации лечения. Этим задачам наиболее соответствует отношение к ХОБЛ как одной самостоятельной нозологической форме, что и отражено в предлагаемой формулировке.

В GOLD говорится о возможности одновременного наличия у больного ХОБЛ и другого заболевания органов дыхания, протекающего с бронхиальной обструкцией, в том числе и бронхиальной астмы.

Известно, что коварство ХОБЛ заключается в медленном, но неуклонном прогрессировании. Выраженная клиническая симптоматика появляется лишь в развернутой стадии болезни (2 стадия). На ранних же стадиях ХОБЛ протекает скрыто, без постоянных

клинических симптомов. Называть эту болезнь на начальных этапах ее развития хроническим бронхитом, астмоидным бронхитом и другими аналогичными терминами некорректно, поскольку это подразумевает некую двухфазность болезни: вначале бронхит, а позже ХОБЛ. Такой подход не соответствует истинному положению вещей: выделение стадии бронхита неправомерно, поскольку ХОБЛ как самостоятельная нозологическая форма начинается с включения всех своих патогенетических механизмов.

Совершенствование наших представлений о сущности заболевания – патогенезе ХОБЛ – является важнейшим инструментом, влияющим на основные подходы к классификации ХОБЛ, контролю за течением болезни, профилактике и лечению. Условно основные механизмы патогенеза ХОБЛ можно разделить на 5 составных частей, взаимно дополняющих друг друга (табл. 1). Перечисленные механизмы не исчерпывают всего сложного патогенеза ХОБЛ, а, скорее, представляют собой объекты проводимых в настоящее время фундаментальных и клинических исследований, а также потенциальные точки приложения методов диагностики и лечения. Следует подчеркнуть, что по мере прогрессирования ХОБЛ и нарастания эмфиземы болезнь приобретает качественно новый характер, проявляющийся снижением эффективности фармакотерапии (бронходилататоры) и нарастанием дыхательной недостаточности.

Классификация ХОБЛ

Все основные классификации (Европейского респираторного общества, Британского и Американского торакальных обществ) разделяют больных на основании показателя ОФВ₁, который принят за стандарт, характеризующий бронхиальную обструкцию (табл. 2). Клинические симптомы ХОБЛ расцениваются как зависящие от ОФВ₁ и не определяют стадию болезни.

В России с 1998 г. используется классификация ЕРО. В GOLD предложена новая классификация, вносящая

существенные изменения в привычные градации (табл. 3). Несомненно, положительным является введение стадий ХОБЛ, отражающее неуклонность прогрессирования болезни. Определенные затруднения могут возникать при использовании 0 стадии ХОБЛ: для нее характерны нормальные показатели функции внешнего дыхания (ФВД) при наличии респираторных симптомов, которые, однако, могут быть и у лиц, не страдающих ХОБЛ. Поэтому 0 стадия ХОБЛ для практической медицины неприемлема, по крайней мере, до того времени, пока не будет создан доступный механизм диагностики доклинической стадии ХОБЛ.

Ко II стадии относят очень широкий диапазон показателей $ОФВ_1$ (от 79 до 30%), что предполагает большую гетерогенность этой популяции больных. Правда, авторы делят II стадию на две подстадии: А (очень напоминающую 2 стадию по классификации ЕРО) и Б ($ОФВ_1$ 30–49% при отсутствии дыхательной и правожелудочковой недостаточности) – весьма похожую на 3 стадию по классификации ЕРО. Переход к использованию этой классификации без уточнения подстадий может вести к недооценке тяжести больных ХОБЛ с соответствующими последствиями.

В комментариях к классификации ХОБЛ, предлагаемой в GOLD, говорится о необходимости экспертной оценки эффективности клинического применения новой классификации.

Диагностика ХОБЛ

Диагностика ХОБЛ – ключевой элемент для успешной последующей работы с больными. Для ХОБЛ характерен относительно большой “доклинический” период болезни с последующим нарастанием влияния формирующейся эмфиземы легких, что проявляется неуклонным уменьшением обратимого компонента бронхиальной обструкции и снижением эффективности бронхорасширяющей терапии. Большинство исследований, в которых демонстрируется невозможность повлиять на прогрессирование

Таблица 2. Классификации тяжести ХОБЛ (по $ОФВ_1$ в % от должного)

Научное общество	Легкая	Средняя тяжесть	Тяжелая
ЕРО	$\geq 70\%$	50–69%	$< 50\%$
АТО	$> 50\%$	49–35%	$< 35\%$
БТО	60–80%	59–40%	$< 40\%$

Обозначения: ЕРО – Европейское респираторное общество, АТО – Американское торакальное общество, БТО – Британское торакальное общество.

Таблица 3. Классификация тяжести ХОБЛ (GOLD, 2001)

Стадии	Характеристики
0: стадия риска	Нормальные данные спирометрии Хронические симптомы (кашель, выделение мокроты)
I: легкая ХОБЛ	$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должных величин Наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, выделение мокроты)
II: среднетяжелая ХОБЛ	$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ $30\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должных величин (IIA: $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$) (IIB: $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$) Наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, выделение мокроты)
III: тяжелая ХОБЛ	$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ $ОФВ_1 < 30\%$ или $ОФВ_1 < 50\%$ при наличии дыхательной недостаточности или клинических признаков правожелудочковой сердечной недостаточности

ХОБЛ, проведены у пациентов в стадиях клинической манифестации болезни. В этих условиях актуальной проблемой является ранняя диагностика ХОБЛ с ранним применением терапии, направленной на ключевые звенья патогенеза ХОБЛ. Основные ориентиры для постановки диагноза – выявление факторов риска ХОБЛ, обнаружение ранних клинических признаков болезни и функциональное исследование легких.

Во II стадии ХОБЛ диагностика относительно проста, так как больной сам обращается за медицинской помощью, и у него обычно определяются все клинические и функциональные признаки ХОБЛ. В I стадии и на доклинических этапах большее значение имеет выявление факторов риска и малых клинических признаков респираторной патологии (рецидивирующие сезонные ОРЗ).

К сожалению, ХОБЛ начинается раньше, чем возникают изменения $ОФВ_1$. Функциональные исследования, документирующие доклиническую фазу ХОБЛ, трудоемки и недоступны для широкого применения (определение объема закрытия, зависи-

мости экспираторного потока от плотности газа, исследование кривой вымывания азота и кислорода и др.) [7]. Такие исследования возможны лишь при активном выявлении потенциальных больных в контингентах риска и при проведении исследований по оценке эффективности терапии ранних стадий ХОБЛ. Проведение этих мероприятий может существенно изменить общепринятое мнение о невозможности влиять на прогрессирование ХОБЛ.

Сегодня же можно констатировать тотальную гиподиагностику ХОБЛ. Примером может служить исследование Т. Kaminura et al., 2002 (Япония). Исследовано 1496 человек старше 40 лет, поступавших в хирургические отделения для планового лечения внелегочных болезней. При поступлении у 6% были указания в анамнезе на ХОБЛ, а при проведении стандартного обследования ХОБЛ верифицирована у 36%. В 2000 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования более 4000 пациентов, проведенного в 7 географических зонах Испании с использованием спирометрии (IBERPOC study) [8]. В результате ХОБЛ была ди-

агностирована у 9,3% обследованных, причем у 78,2% из них диагноз поставлен впервые (!). Лишь 1 из 5 больных ХОБЛ получал какое-либо лечение. Не получали терапии 90% больных I стадии; 88,2% – II стадии и половина больных III стадии ХОБЛ. Приведенные данные демонстрируют возможности диагностики ХОБЛ путем повышения доступности спирографии.

Важным элементом контроля за течением ХОБЛ и эффективностью проводимой терапии является оценка качества жизни пациентов с помощью специальных анкет-опросников. Результаты исследования качества жизни существенно дополняют данные мониторингирования ОФВ₁ и позволяют улавливать положительные результаты лечения, которые порой трудно регистрировать при измерении ФВД.

Лечение больных ХОБЛ

В лечении больных ХОБЛ особое место принадлежит уменьшению действия факторов риска, в первую очередь – борьбе с курением. Прекращение курения – единственный экономически оправданный способ уменьшения риска развития и прогрессирования ХОБЛ. Даже короткая программа против курения эффективна, и каждый курильщик должен подвергаться хотя бы короткому лечению. Применение фармакопрепаратов (никотинзамещающие средства, антидепрессанты) для преодоления

табачной зависимости улучшает результаты терапии.

Особое внимание уделяется образовательным программам для больных ХОБЛ. В GOLD приведен примерный перечень тем для образования больных ХОБЛ применительно к стадиям.

Бронходилататоры сохраняют свое ведущее положение в арсенале средств для лечения ХОБЛ. Выбор между β_2 -агонистами, холинолитиками, теофиллинами или их комбинациями зависит от доступности препаратов, индивидуальной чувствительности и переносимости. Ингаляционная терапия предпочтительнее других методов введения препарата. Комбинации бронходилататоров более эффективны, чем каждый в отдельности.

Наиболее удобны для использования пролонгированные ингаляционные бронходилататоры. Появление нового пролонгированного М-холинолитика – тиотропия бромида – пополнило арсенал бронхорасширяющих средств. Препарат блокирует М₃-рецепторы, оказывая бронходилатационный эффект в течение 24 ч. Сравнительные контролируемые исследования эффективности тиотропиума бромида в течение 6 и 12 мес показали его высокую эффективность у больных ХОБЛ.

По-прежнему остается неразрешенным вопрос об эффективной и безопасной противовоспалительной терапии больных ХОБЛ. В настоящее время существует определенный парадокс: главные средства в лечении ХОБЛ – бронхорасширяющие препараты, не обладающие прямым противовоспалительным действием, в то время как хроническое воспаление – ключевой элемент прогрессирования ХОБЛ. Классические противовоспалительные препараты – глюкокортикостероиды (ГКС) – при ХОБЛ имеют весьма ограниченное применение. При стабильной ХОБЛ ограничения связаны с ограниченным контингентом лиц, “отвечающих” на ГКС, а небольшие преимущества, получаемые при систематическом приме-

нении ГКС в лечении ХОБЛ, перекрываются большим спектром побочных эффектов, способных усугубить течение болезни.

В связи с этим весьма актуальна проблема поиска эффективного противовоспалительного средства. Получены первые обнадеживающие данные о возможности торможения прогрессирования ХОБЛ при 6-месячном назначении фенспирида в ранних стадиях заболевания.

В арсенале средств для лечения ХОБЛ появилась новая группа противовоспалительных препаратов – селективных ингибиторов фосфодиэстеразы Е4 (циломилласт [9] и рофлюмилласт). При проведении рандомизированных двойных слепых исследований на 516 больных ХОБЛ получены данные о возможности с помощью рофлюмилласта стабилизировать уровень ОФВ₁. Дальнейшие многоцентровые международные исследования препарата позволят ответить на многие вопросы, касающиеся его эффективности и безопасности при ХОБЛ.

Реабилитационное лечение больных ХОБЛ – важнейший элемент терапии. Эффективность реабилитационных программ при стабильной ХОБЛ состоит в улучшении физической активности. Специальные реабилитационные мероприятия ведут к уменьшению выраженности одышки, улучшают качество жизни. При использовании реабилитационных программ наблюдается снижение числа и длительности госпитализаций, уменьшаются беспокорство и депрессии, связанные с ХОБЛ, повышается выживаемость.

Обострения ХОБЛ

Для ХОБЛ характерно неуклонное прогрессирование заболевания, однако в монотонную картину прогрессирования ХОБЛ вклиниваются обострения, возникающие 2–5 раз в год и чаще.

Обострения ХОБЛ – острые, периодически возникающие ухудшения состояния. При обострении ХОБЛ, как правило, нарастает интенсивность симптоматики заболевания. Основным симптом обострения ХОБЛ – усиление

Темы для образования больных ХОБЛ

Стадия риска (0):

- Способы уменьшения действия факторов риска

Стадии I–II: добавляются темы:

- Природа ХОБЛ
- Использование ингаляторов и других средств
- Распознавание и лечение обострений
- Способы уменьшения одышки

Стадия III: добавляются темы:

- Информация об осложнениях
- Кислородотерапия и другие методы лечения финальной стадии болезни

одышки, которое обычно сопровождается появлением или усилением дистанционных хрипов, чувством сдавления в груди, снижением переносимости физической нагрузки, нарастанием интенсивности кашля и количества мокроты, изменением ее цвета и вязкости. При этом существенно ухудшаются показатели ФВД и газов крови: снижаются скоростные показатели (ОФВ₁ и др.), может возникнуть гипоксемия и даже гиперкапния.

Тяжесть обострения обычно соответствует выраженности клинических проявлений заболевания в период его стабильного течения.

Так, у пациентов с легким или среднетяжелым течением ХОБЛ (I–II стадии) обострение, как правило, характеризуется умеренным усилением одышки, кашля и увеличением объема мокроты, что позволяет вести их в амбулаторных условиях. Напротив, у больных с тяжелым течением ХОБЛ (III стадия) обострения нередко сопровождаются развитием острой дыхательной недостаточности, что требует проведения интенсивной терапии в условиях стационара.

Возникновение обострения ХОБЛ обязательно требует коррекции терапии, так как при обострении происходит вполне определенное усиление действия патогенетических механизмов ХОБЛ. Независимо от пускового механизма обострения происходит активация микроорганизмов, колонизирующих в дыхательных путях больного ХОБЛ и/или суперинфицирование.

Первым и обязательным шагом в лечении обострений ХОБЛ является интенсификация бронходилатирующей терапии в изменившейся клинической ситуации.

Одно лишь усиление бронходилатирующей терапии не всегда ощутимо улучшает бронхиальную проходимость при обострении ХОБЛ. В таких случаях несомненную помощь оказы-

вает применение системных глюкокортикостероидов.

Назначение антибиотиков является весьма ответственным компонентом лечения обострения ХОБЛ независимо от его причины. Появление гнойной мокроты при обострении ХОБЛ считается достаточным аргументом для начала антибиотикотерапии (GOLD, 2002). Выбор антибиотика для лечения обострения ХОБЛ осуществляется обычно эмпирически. Ориентирами для выбора антибиотика служат эпидемиологическая ситуация, предполагаемая чувствитель-

Появление гнойной мокроты при обострении ХОБЛ считается достаточным аргументом для начала антибиотикотерапии.

ность флоры, ответственной за обострение, и некоторые другие факторы. При этом к антибиотику предъявляются следующие требования:

- высокая активность в отношении патогенного микроорганизма;
- высокая концентрация в респираторной системе;
- удобство применения (возможность перорального приема 1–2 раза в сутки);
- минимальный риск побочных эффектов.

Оксигенотерапия – одно из важнейших направлений комплексного лечения больных с обострением ХОБЛ в условиях стационара. Усугубление гипоксемии при обострении ХОБЛ представляет наибольшую опасность для жизни больных ХОБЛ. Контролируемая кислородотерапия должна назначаться всем больным с тяжелым обострением ХОБЛ.

Адекватный уровень оксигенации ($\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. или $\text{SaO}_2 > 90\%$), как правило, быстро достигается при неосложненных обострениях ХОБЛ, однако при этом есть опасность бессимптомного развития гиперкапнии. При неэффективности кислородотерапии применяется инвазивная венти-

ляция легких с положительным давлением на выдохе.

Следует подчеркнуть, что в III стадии ХОБЛ важнейшими направлениями терапии становятся длительная оксигенотерапия (в том числе в домашних условиях) и реабилитационные мероприятия, а эффективность бронхорасширяющей терапии заметно уменьшается. Все это существенно повышает стоимость лечения больных.

Заключение

ХОБЛ – наиболее сложная проблема в современной пульмонологии, успешное разрешение которой возможно лишь при крупномасштабном сотрудничестве ученых различных специальностей.

На сегодняшний день наиболее актуальны следующие научно-практические проблемы в области ХОБЛ:

- механизмы воспаления и их контроль;
- точные эпидемиологические данные по ХОБЛ;
- первичная и вторичная профилактика;
- ранняя диагностика;
- эффективная противовоспалительная терапия.

Список литературы

1. Siafakas N.M. et al. // Eur. Resp. J. 1995. V. 8. P. 1398.
2. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 1997. V. 52. Suppl. 5.
3. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 1995. V. 152. № 5. Suppl. S. 78.
4. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. WHO, 2001.
5. Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа. М., 1999.
6. Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. Чучалина А.Г. М., 1998.
7. Айсанов З.Р. // Consilium Medicum. 2003. Экстравыпуск. С. 8.
8. Sobradillo Pena V. et al. // Chest. 2000. V. 118. P. 981.
9. Edelson J.D. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. № 5. А. 277. ●