

УДК: (616.72-002.77):616.133.3

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (обзор литературы и собственные данные)

Н.П. Шилкина, Н.В. Пизова

Ярославская государственная медицинская академия

Кафедра пропедевтики внутренних болезней,

Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики

Патология сосудов головного мозга привлекает к себе внимание прежде всего в связи с увеличением числа больных с артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, сахарным диабетом. В то же время отмечается факт нарастания сосудистых поражений мозга воспалительного генеза, возможность распознавания которых значительно укрепилось при внедрении в практическую деятельность магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ), церебральной ангиографии [1, 2,].

Церебральная симптоматика сопровождается первичными системными васкулитами (СВ): узелковый полиартериит (УП) [4], синдром Черг-Стросса [5], гранулематоз Вегенера [6], синдром Бехчета [7], а также инфекционные и опухолевые заболевания, саркоидоз, лекарственную гиперчувствительность и диагностируется при таких ревматических заболеваниях (РЗ) как системная красная волчанка (СКВ), реже – системная склеродермия, ревматоидный артрит (РА), дерматомиозит, первичный синдром Шегрена [3].

Дискуссионным остается вопрос об изолированных цереброваскулитах, поскольку у ряда больных при углубленном клиническом обследовании могут быть выявлены признаки того или иного РЗ, однако у части больных поражение ограничивается только сосудами головного мозга. Наиболее полный обзор по данной проблеме представлен в статьях J. T. Lie (1991) [3], причем автор включил «Первичный ангиит ЦНС» в патогенетическую классификацию васкулитов [8] в раздел гранулематозных (гигантоклеточных) артериитов; и все же эта группа больных остается наименее изученной.

Считают, что впервые изолированный

гранулематозный ангиит центральной нервной системы (ЦНС) был описан Harbitz в 1922 году среди «неизвестных форм артериитов», которые впоследствии стали называть «неинфекционными гранулематозными ангиитами ЦНС» или «изолированными ангиитами ЦНС» или «гигантоклеточными артериитами, вовлекающими мелкие менингеальные или внутрицеребральные сосуды» [3, 9]. Заболевание встречается во всех возрастах (средний возраст 44 года с колебаниями от 3 до 75 лет), соотношение мужчин и женщин 5:3 или 4:3 [10].

Заболевание может протекать остро – от 3 дней до 6 недель или приобретать хроническое и прогрессирующее течение от 1 до 5 лет. 60%- 70% больных умирают в течение первого года, а у трети, реже половины, выживших имеются признаки тяжелого поражения нервной системы [11].

Церебральный васкулит характеризуется такими признаками как головная боль, судороги, менингеальный синдром, острая энцефалопатия, психические синдромы, деменция, прогрессирующее снижение интеллекта, инсульты, а также диплопия, нарушения зрения, нистагм, что свидетельствует о возможном вовлечении краниальных нервов, вплоть до их параличей [1, 3]. В то же время экстрапирамидная симптоматика и нарушение кровообращения в стволе мозга при изолированных формах встречаются редко. Имеются данные, что цереброваскулиты могут сопровождаться невропатией или поражением мышц, а также вовлечением внутренних органов [1], что позволяет трактовать, может быть, не совсем корректно, эти наблюдения как цереброваскулит с системными проявлениями.

Диагноз цереброваскулита в этих случаях ставится при обнаружении очаговой неврологической симптоматики, изменений на глазном дне, снижении зрения, признаков нарушения мозгового кровообращения, а также по ре-

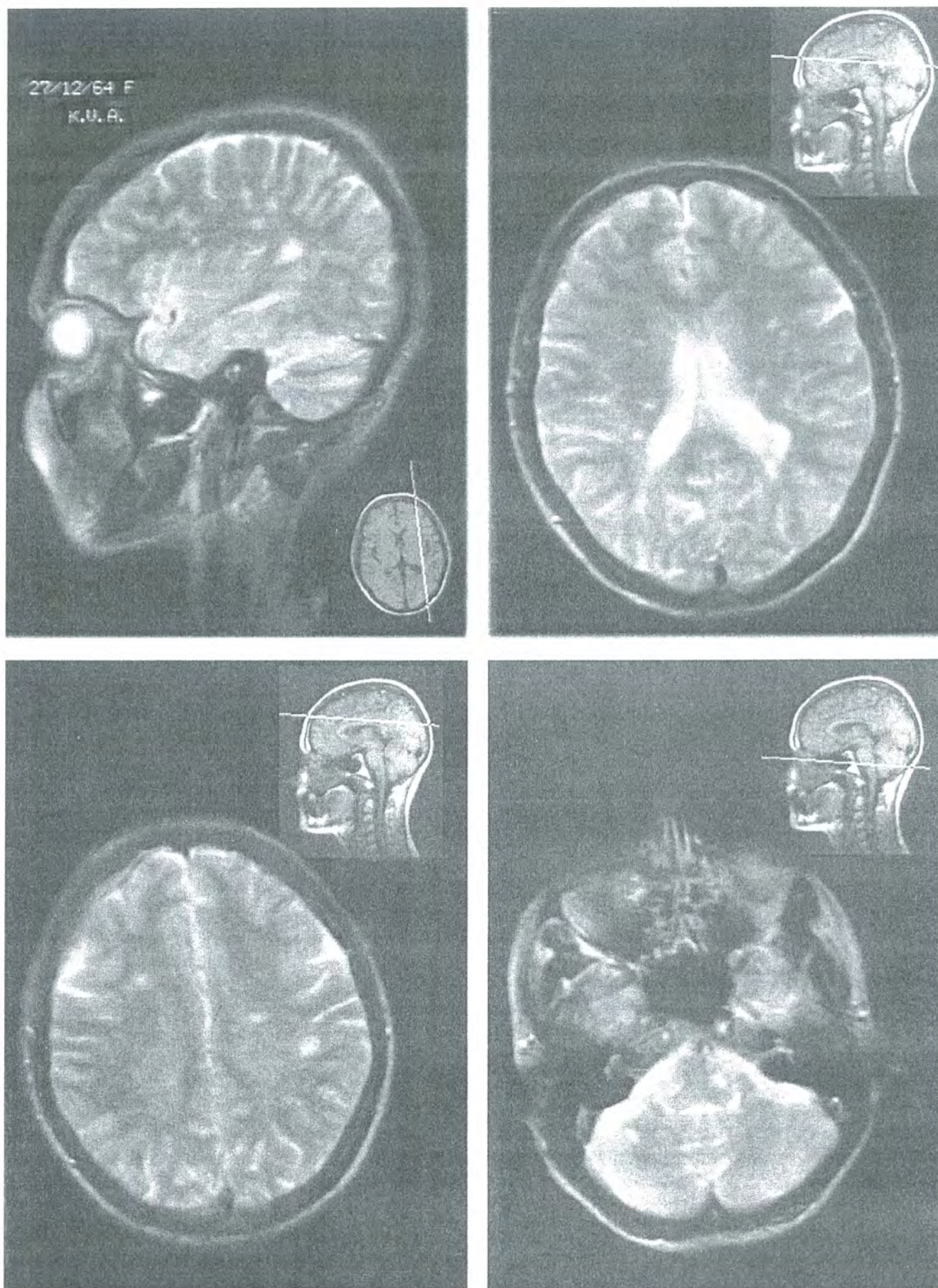


Рисунок 1.
Больная К. Церебральные инфаркты и признаки атрофии коры головного мозга.

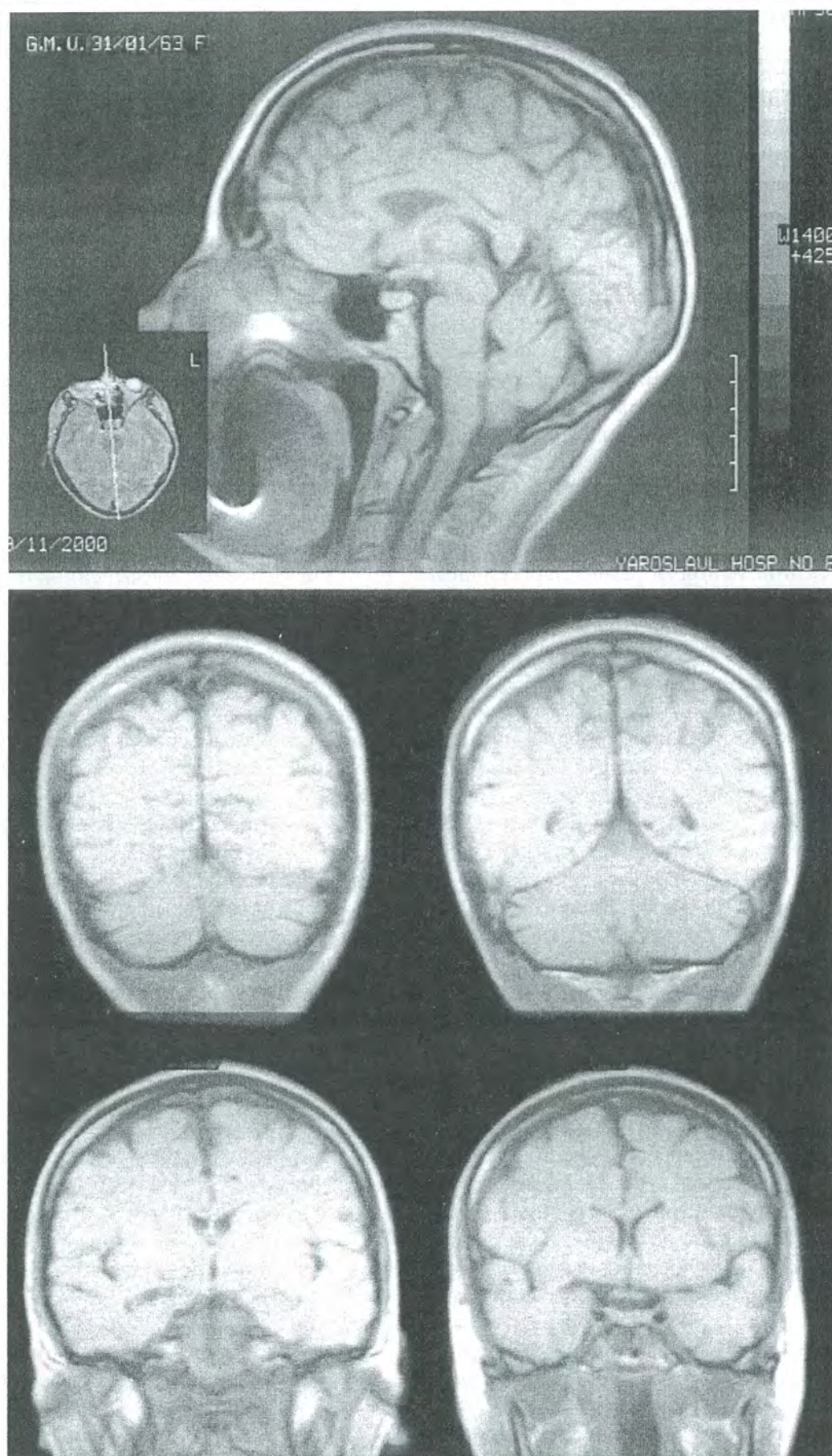


Рисунок 2. Больная Г. МР-томограмма головного мозга: расширение конвексительного пространства.

зультатам МРТ и КТ. При ангиографическом исследовании выявляются множественные сегментарные неровности сосудистой стенки, локальные или диффузные, частичные или полные, циркулярные или эксцентричные стенозы и дилатации мелких и средних интракраниальных артерий с возможным формированием аневризм, выраженные или умеренные нарушения кровотока [3]. Лабораторные признаки острофазовых реакций и изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета подтверждают наличие воспаления, как правило, иммунного генеза. Обычно процесс поражает мелкие или средние артерии и редко – вены мозга и менингеальных оболочек с развитием сегментарного, некротизирующего или гранулематозного васкулита, часто сопровождающегося тромбозом.

Прогноз изолированных цереброваскулитов, подтвержденных данными ангиограмм, улучшается при использовании агрессивной иммуносупрессивной терапии [12, 36] или комбинации стероидов и цитотоксических препаратов [1]. Так, описано 12-летнее наблюдение больного, у которого гистологически был подтвержден первичный ангиит ЦНС [12]. Однако возможно прогрессирование процесса, несмотря на иммуносупрессивную терапию в дозах, достаточных даже для предотвращения реакции отторжения почечного трансплантата [13].

Интересные наблюдения приведены в работе С. S. Padovan и соав. [14] о развитии ангиита ЦНС у 5 больных с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» через несколько лет после аллогенной пересадки костного мозга. У больных определялась локальная неврологическая симптоматика и нейропсихические расстройства, а при МРТ обнаружены перивентрикулярные поражения белого вещества, лакунарные или распространенные инфаркты, лейкоэнцефалопатия и геморрагии. Также описан случай церебральной ангиопатии у женщины 39 лет, у которой после родов развился геморрагический инсульт, а через 32 месяца – субарахноидальное кровоизлияние. Церебральная ангиография выявила диффузную нерегулярность ветвей средней мозговой артерии, наличие распространенных вазоспазмов и классических васкулитов. Неврологические симптомы и данные транскраниального дуплексного исследования нормализовались после короткого курса кортикостероидов в высокой дозе [15].

Другой вариант изменений церебральных сосудов при РЗ- это васкулопатия. Еще R. T.

Johnson и E. P. Richardson [16] обнаружили, что при СКВ поражения ЦНС встречаются от 25% до 75% случаев, среди которых 30% классифицировали как невоспалительные васкулопатии и только 12, 5% как васкулит. Васкулопатия имеет место при антифосфолипидном синдроме (АФС), в то же время некоторые авторы изменения церебральных сосудов при СКВ с АФС расценивают как васкулит [17] или сочетание васкулита и васкулопатии. При синдроме Снеддона наблюдаются прогрессирующая деменция на фоне атрофии мозга, корковые и/или подкорковые церебральные инфаркты и выраженные перивентрикулярные изменения белого вещества, что подтверждается и нашими наблюдениями (рисунок 1). При церебральной ангиографии в этих случаях определяются диффузные окклюзии мелких и средних сосудов мозга, что соответствует понятию васкулопатии [18].

Безусловно, дифференциальный диагноз васкулита и васкулопатии клинически очень труден [19, 20]. С. Г. Раденска и В. А. Насонова [21] предложили морфологические признаки поражения сосудов при васкулитах и васкулопатиях. В то же время морфологические исследования вещества мозга или мозговых оболочек, которые рекомендуют некоторые зарубежные исследователи прижизненно [12, 13], с деонтологических позиций затруднено и используются, как правило, при изучении аутопсийного материала.

Среди многих причин церебральных васкулитов обсуждаются инфекционные процессы, первичные системные васкулиты с вовлечением сосудов головного мозга, вторичные ангииты при различных системных заболеваниях и такие факторы как лекарственная зависимость и опухолевые процессы [22]. В возникновении цереброваскулита при аутоиммунных расстройствах не исключается роль вирусов Herpes zoster [10] и Varicella zoster [23, 24], вируса гриппа А (H3 N2) [25], Т- лимфотропного вируса типа III [26] и вируса гепатит С [27], грибов [28] и микоплазменной инфекции [29, 30]. Цереброваскулиты отмечены при СПИДе [31]. У детей с поражением ЦНС при наличии вируса иммунодефицита типа 1 выявлены цереброваскулиты с инфильтрацией сосудистой стенки CD + Т лимфоцитами, причем большинство этих клеток было также CD8 + и CD45RO +. Именно эти клетки обуславливают ВИЧ-1-ассоциированные васкулиты ЦНС и васкулопатии, а также поврежденные эндотелия и гематоэнцефалического барьера.

ера у детей [32]. Имеются данные, что при *Varicella zoster virus* – ассоциированных цереброваскулитах эффективен ацикловир [33].

При морфологическом исследовании определяются локальные, сегментарные, некротизирующие или гранулематозные ангииты лептоменингеальных или паренхиматозных мелких сосудов, обычно чередующиеся, а также признаки острого, подострого и закончившегося процесса с фиброзом интимы [3].

Гистологически первичные ангииты ЦНС могут быть гранулематозными с наличием гигантских клеток, некротизирующими, лимфоцитарными или смешанными и проявляются развитием множественных церебральных инфарктов [34]. Среди воспалительных инфильтратов чаще встречаются лимфоцитарные с небольшим количеством нейтрофилов, эозинофилов, гистиоцитов и плазматических клеток. Определяются также клетки типа Ланганса и клетки инородных тел.

Следует отметить и точку зрения ряда авторов, что при первичных церебральных ангиитах СОЭ может оставаться нормальной, так же как другие гематологические показатели, нередко отсутствуют и серологические маркеры аутоиммунных заболеваний [3].

В плане дифференциальной диагностики при изолированных церебральных васкулитах следует исключать прежде всего саркоидоз [3], лимфопрлиферативные заболевания, АФС. При ангиографии острая артериальная гипертензия может имитировать картину цереброваскулита [35].

Н. J. Cloft и соав. [37] сравнили диагностические возможности МРТ и ангиографии при церебральных васкулитах. У 9 больных при ангиографии было выявлено 50 областей с наличием васкулитов, тогда как на МРТ 17(34%) из них были верифицированы как неизменные, что позволило авторам говорить о приоритете ангиографии в диагностике церебрального васкулита, что подтверждают и другие авторы [22]. При ангиографии выявляются множественные сегментарные стенозы церебральных артерий, иногда чередующиеся с веретенообразными расширениями [22]. В то же время М. G. Romberg и соав. [38] считают, что эти методы несут разную информацию о цереброваскулитах. По их данным, только 65% изменений, видимых на МРТ, обнаруживаются при ангиографии, тогда как 44% изменений, доказанных на ангиограммах, определяются при МРТ. Поражения локализуются в основном в субкортикальных отделах белого вещества, кортикаль-

ном сером веществе, глубоком сером и белом веществе и мозжечке. МРТ признана чувствительным методом диагностики церебральных васкулитов, хотя необходимо использовать оба исследования для определения сосудистых поражений головного мозга J. M. Ferro и соав. [39] также определяют МРТ как наиболее чувствительный метод диагностики церебрального васкулита, тогда как многие ангиографические признаки считают неспецифическими.

Занимаясь в течение длительного времени проблемой системных васкулитов, мы начали разработку клинических, лабораторных и инструментальных признаков цереброваскулитов. Под наблюдением находилось более 500 больных системными васкулитами. На каждого больного заполнялась стандартизированная карта. Использовались лабораторные и иммунологические исследования, КТ и МРТ, ультразвуковая транскраниальная доплерография, электрофизиологическое обследование (реэнцефалография и электроэнцефалография).

Статистическая обработка в созданной базе данных проводилась с помощью персонального компьютера на основе программы "Fox Pro". Математическая обработка включала программы дисперсионного и последовательного статистического анализа с вычислением средних величин и их ошибок, средних квадратичных отклонений, дисперсионного анализа, коэффициентов корреляции, вариаций.

Углубленное неврологическое обследование, проведенное у 233 больных, позволило выявить патологию головного мозга с очаговыми симптомами у 84, 5% больных.

Прежде всего, обращает на себя внимание группа лиц 21-47 лет, имеющих нарушения мозгового кровообращения по типу инсульта. Всех этих пациентов в зависимости от срока возникновения инсульта, наличия висцеральной патологии можно было условно разделить на четыре группы. Первую группу (45 человек) составляли женщины (средний возраст – 33, 4 года), не имевшие типичных причин для развития инсульта (артериальная гипертензия, ранний атеросклероз, патология сердца и почек, применение контрацептивных гормональных препаратов), у которых нарушение мозгового кровообращения явилось дебютом заболевания, хотя при обследовании у части больных были выявлены СКВ, УП или СВ (отмечалось повышение антител к нДНК и антител к кардиолипину).

У второй группы больных (48 человек, средний возраст – 40, 1 год) острая церебро-

васкулярная патология развивалась на фоне функциональной недостаточности сердечно-сосудистой системы, хронических заболеваний почек, стойкой артериальной гипертензии, при развитии ДВС - синдрома. При исследовании иммунологического статуса у части из этих пациентов выявлялось повышение ЦИК.

Наибольший интерес представляла третья группа, состоявшая из 7 человек (средний возраст – 35, 8 лет), в анамнезе не имевших заболеваний ЦНС, у которых клинически выявлялась только патология головного мозга, в основном в виде стойких головных болей, прогрессирующего снижения памяти на текущие события, нарастающего астенического и вестибулярного синдромов, вегетососудистой недостаточности и рассеянной микроорганической симптоматики в виде легкой асимметрии лицевой иннервации, недостаточности конвергенции глазных яблок, снижения брюшных и/или подошвенных рефлексов. У двух пациентов из этой группы наблюдались стойкие зрительные галлюцинации. На глазном дне отмечена ангиопатия сосудов сетчатки. Не выявлено изменений в общих и биохимических анализах крови и мочи, нарушений кровообращения в экстра-и интракраниальных сосудах по данным реоэнцефалографии, доплерографии и дуплексного сканирования. В иммунограмме у этих пациентов обнаруживалось повышение IgG ($19, 4 \pm 1, 2$ г/л), IgG антител к кардиолипину ($41, 1 \pm 2, 8$ GPL) и/или HLA-DR ($18, 6 \pm 2, 2\%$). При проведении МРТ выявлялось умеренное расширение конвекситальных пространств, преимущественно теменно-височных областей, и/или гиперинтенсивные очаги в T2 режиме в количестве 2 и более перивентрикулярно размерами менее 5 мм (рисунок 2). Противовоспалительная терапия, используемая для лечения РЗ, дала положительный результат.

Ряд больных обращались на консультацию по направлению окулиста в связи с ухудшением зрения, вплоть до амавроза, наличием увеита, кератоконъюнктивита, ишемического неврита и другой патологии органа зрения. Ангиопатия сосудов сетчатки имела место у 41% этих больных, флебопатия – у 14%, ретиноваскулит – у 6%, ангиоспазм – у 13%, ангиосклероз – у 18%, патологии не выявлено только у 16% больных. Нередко в анамнезе имели место рецидивирующие, выраженные аллергические реакции. Как показывает наш, пока еще небольшой в этом плане опыт, назначение в подобных случаях нестероидных противовоспалительных препаратов в виде инъекций диклофе-

нака, а затем пероральных препаратов этой группы, дезагрегантов, добавление при наличии признаков воспалительной активности умеренных доз глюкокортикостероидов, а при резком ухудшении зрения и выраженных признаках активности – использование пульс-терапии дают положительный эффект. Весьма перспективно, по нашему мнению, в этих случаях использование циклоспорина А, особенно при потере зрения.

Нарушение зрения определяет тяжелый прогноз болезни Бехчета, при которой также отмечены цереброваскулиты. Можно присоединиться к точке зрения тех исследователей, которые предлагают включить болезнь Бехчета в диагностический поиск при наличии рецидивирующего увеита, потому что иммуносупрессивная терапия может предотвратить необратимые изменения в стекловидном теле и сетчатке, а также и развитие полной слепоты [40].

Таким образом, как показали наши исследования, основная цереброваскулярная патология может расцениваться как церебральный васкулит, когда острая неврологическая симптоматика развивается на фоне активного иммунного воспаления, что сопровождается повышением антител к кардиолипину (аКЛ IgG), антител к нДНК, или как ангиоэнцефалопатия, когда наблюдается постепенное нарастание очаговых изменений со стороны головного мозга и при выраженной сопутствующей висцеральной патологии, или как, возможный изолированный церебральный васкулит при наличии субъективной симптоматики (цефалгический и мнестический синдромы), в сочетании с иммунологическими сдвигами и изменениями на МРТ и отмечается эффект от терапии их *juvantibus* (нестероидные противовоспалительные средства и кортикостероиды). Однако третья группа требует дальнейшего наблюдения и изучения, поскольку верификация изолированного церебрального васкулита в наших условиях составляет определенные трудности в связи с отсутствием четких клинических критериев и невозможностью проведения биопсии оболочек и/или головного мозга. В тоже время у этих больных нередко имеются иммунные нарушения без выявления конкретной нозологической формы.

Таким образом, проблема изолированных васкулитов ЦНС только начинает разрабатываться. Применение таких новых методов инструментальной диагностики как КТ и МКТ, а также прижизненной биопсии открывает определенные диагностические перспективы.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Ferro J.M. Vasculitis of the central nervous system. *Neurology* 1998, 245 (12), 766-767.
2. Yuh W.T., Ueda T., Maley J.E. Perfusion and diffusion imaging, a potential tool for improved diagnosis of CNS vasculitis. *Amer.J.Neuroradiol.* 1999, 20(1), 87-89.
3. Lie J.T. Angiitis of the central nervous system. *Cur.Op.Rheum.* 1991, 3, 36-45.
4. Moore P.M., Fauci A.S. Neurologic manifestations of systemic vasculitis, a retrospective and prospective study of the clinicopathologic features and responses to therapy in 25 patients. *Amer.J.Med.* 1981, 71, 525-532.
5. Louthrenoo W., Norasetthada A., Khunamompong S- Et al. Childhood Churg-Strauss syndrome. *J.Rheumatol.* 1999, 26 (6), 1387-1393.
6. Von Scheven E., Lee C., Berg B.O. Pediatric Wegener's granulomatosis complicated by central nervous system vasculitis. *Pediatr.Neurol.* 1998, 19 (40), 317-319.
7. Kocek N., Islak C., Siva A. et al. CNS involvement in neuro-Behcet syndrome, an MR study. *AmJNeurorad.* 1999,20 (6), 1015-1024.
8. Lie J.T. Pathology aspects of systemic vasculitis. *Rev.Esp.Rheum.* 1993, 20 (I), 207-208.
9. Cupps T.R., Morre P.M., Fauci AS- Isolated angiitis of the central nervous system-Amer.J.Med. 1983, 74, 97-106.
10. Sigal L.H. The neurologic presentation of vasculitis and rheumatologic syndromes, a review. *Medicine* 1987, 66, 157-180.
11. Calabrese L.H., Maliek J.A. Primary angiitis of the central nervous system, report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine* 1988, 67, 20-39.
12. Zimmerman R.S., Young H.F., Hadfield M-G. Granulematous angiitis of the nervous system, a case report of the long term survival. *Surg.Neurol.* 1990, 33, 206-212.
13. Rosenberg R.J. Isolated angiitis of the brain. *Amer.J.Med.* 1985, 79, 629-632.
14. Padovan C.S., Bise K., Hahn J. Et al. Angiitis of the central nervous system after allo-genic bone marrow transplantation. *Stroke* 1999, 30 (8), 1651-1656.
15. Ursell M.R., Marras C.L., Farb R. et al. Recurrent intracranial hemorrhage due to post-partum cerebral angiopathy, implication for management- *Stroke* 1998, 29 (9), 1995-1998.
16. Johnson R.T., Richardson E.P. The neurological manifestation of systemic lupus ery-thematosus, a clinical pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine* 1968, 47, 337-369.
17. San Pedro B.C., Mountz J.M. CNS vasculitis in systemic lupus erythematosus complicated by antiphospholipid antibody syndrome, temporal evaluation of stroke by repeated Tc-99m HMPAO SPECT. *Clin.Nucl.Med.* 1998, 23 (10), 709-710.
18. Wright R.A., Kokmen E. Gradually progressive dementia without discrete cerebro-vascular events in a patient with Sneddon's syndrome. *Mayo Clin.Proc.* 1999, 74 (I), 57-61.
19. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, Верхняя Волга, 1999.
20. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. Москва-Ярославль, 1995.
21. Раденка С.Г., Насонова В.А. Васкулиты и васкулопатии — общие признаки и характерные особенности. *Тер. арх.* 1998, 11, 58-59.
22. Zuber M., Blustajn J., Arquizan C- et al. Angiitis of the central nervous system. *J. Neu-roradiol.* 1999, 26 (12), 101-117.
23. Linnerman C.C., Alvira M.M. Pathogenesis of varicella-zoster angiitis in CNS. *ArcLNeurol.* 1980, 37, 239-240.
24. Hosseinipour M.C., Smith N.H., Simpson E.P- et al. Middle cerebral artery vasculitis and stroke after varicella in a young adult. *South Med.J.* 1998, 91 (11), 1070-1072.
25. Shinjoh M., Sugaya N., Takahashi E. Et al. A case of influenza A vims associated en-cephalopathy with bilateral thalamic hemorrhage. *Kansenshogaku Zasshi* 1999, 73 (8), 778-782.
26. Yanker B.A., Skolnik P.R., Shoukimas G.M. et al- Cerebral granulomatous angiitis associated with isolation of human T-lymphotropic virus type III from the central nervous system. *Ann. Neurol-* 1986, 20, 362-364.
27. Heckmann J.G., Kayser C., Heuss D. et al- Neurological manifestations of chronic hepatitis C. *J.Neurol.* 1999, 246 (6), 486-491.
28. Grouhi M., Dalal I., Nisbet-Brown E. et al. Cerebral vasculitis associated with muco-cutaneous candidiasis. *J. Pediatr.* 1998, 133 (4), 571-574.
29. Thomas L., Davidson M., McGluskey T.R. Studies of PPLO infection. The production of the cerebral polyarteritis by Mycoplasma gallisepticum in turkeys, the neurotoxic property of the mycoplasma. *J.Exp.Med.* 1966, 123, 897-912.
30. Arthur G., Margolis G. Mycoplasma-like structures in granulomatous angiitis of the central nervous system. Case report with light and electron microscopie studies- *Arch.Pathol.Lab.Med.* 1977, 101, 382-387.
31. Vinters H.V., Guerra W.F., Eppolito L. et al. Necrotizing vasculitis of the nervous system in a patient with AIDS-related complex. *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* 1988, 14, 417-424.
32. Katselos C.D., Fincke J.E., Legido A. Et al. Angiocentric CD3 (+) T-cell infiltrates in human immunodeficiency virus type I-associated central nervous system disease in children. *Clin.Diagn.Lab.Immunol.* 1999, 6 (I), 105-114.
33. Nau R., Lantsch M., Stiefel M. et al- Varicella zoster virus-associated focal vasculitis without herpes zoster, recovery after treatment with acyclovir- *Neurology.* 1998, 51 (3), 914-915.
34. Bellezza G., D'Amico A.M., Luthy M. et al. Primitive angiitis of the central nervous system. An autopsy case report. *Pathologica.* 1998, 90 (5), 459-462.
35. Gamer B.F., Burns P., Bunning R.D. et al. Acute blood pressure elevation can mimic arteriographic appearance of cerebral vasculitis- *J. Rheumatol.* 1990, 17, 93-97.
36. Woolfenden A.R., Tong D.C., Marks M.P. et al. Angiographically defined primary angiitis of the CNS, is it really benign? *Neurology.* 1998, 51 (I), 183-188.
37. Cloft H.J., Phillips CD., Dix J.E- et al. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol.* 1999, 40 (I), 83-87.
38. Pomper M.G., Miller T.J., Stone J.H. et al. CNS vasculitis in autoimmune disease, MR imaging findings and correlation with angiography. *Amer.J.Neuroradiol.* 1999, 20 (I), 75-85.
39. Fierro B., Brighina F., Amico L. et al. Evoked potential study and radiological findings in patients with systemic lupus erythematosus. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1999, 39(5), 305-313.
40. Mock B., Richter S., Hein G. et al. Recurrent panuveitis. First manifestation of Behcet disease in childhood. *Ophthalmologie.* 1998, 95 (II), 784-787.