

фон пациентов. Лечение каждого больного должно воздействовать на течение патологического процесса и улучшить качество жизни.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, утверждение рукописи для публикации — Е. В. Лукина; получение и обработка данных — О. А. Чернышева, В. А. Елисеева; написание статьи — Е. В. Лукина, О. А. Чернышева, В. А. Елисеева.

References (Литература)

1. Shmidt TE, Yakhno NN. Multiple sclerosis. Moscow: MEDpress-inform, 2016; 272 p. Russian (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: МЕДпресс-информ, 2016; 272 с.).
2. Caine ED, Schwid SR. Multiplesclerosis, depression, and the risk of suicide. *Neurology* 2002; 59: 662–3.
3. Kneebone II, Dunmore EC, Evans E. Symptoms of depression in older adults with multiple sclerosis (MS): comparison with a matched sample of younger adults. *Aging Ment Health* 2003; 7 (3): 182–5.
4. Lukina EV, Kuznetsova DE. An assessment of the level of anxiety and depression in patients with multiple sclerosis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2012; 8 (2): 484–8. Russian (Лукина Е.В., Кузнецова Д.Е. Оценка уровня тревожности и депрессии у больных рассеянным склерозом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2012; 8 (2): 484–8).

5. Terluin B, van Marwijk HW, Ader HJ, et al. The four-dimensional symptom questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. *BMC Psychiatry* 2006; 6: 34.

6. Terluin B, Smits N, Brouwers EP, de Vet HC. The four-dimensional symptom questionnaire (4DSQ) in the general population: scale structure, reliability, measurement invariance and normative data: a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14 (1): 130.

7. Jongen PJ, Ruimschotel RP, Museler-Kreijns YM, et al. Improved health-related quality of life, participation, and autonomy in patients with treatment-resistant chronic pain after an intensive social cognitive intervention with the participation of support partners. *J Pain Res* 2017; 10: 2725–38.

8. Stolyarov ID, Osetrov BA (eds.). Multiple sclerosis. St.Petersburg: ELBI-SPb, 2002; 176 p. Russian (Столяров И.Д., Осетров Б.А. Рассеянный склероз. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002; 176 с.).

9. Bras M, Gregurek R, Milunović V, et al. Relationship between combat related posttraumatic stress disorder (PTSD) and multiple sclerosis (MS). *Psychiatr Danub* 2008; 20 (1): 80–4.

10. Hart DL, Memoli RI, Mason B, et al. Developing a Wellness Program for People with Multiple Sclerosis: Description and Initial Results. *Int J MS Care* 2011; 13 (4): 154–62.

11. Vleugels L, Pfenning L, Pouwer F, et al. Psychological functioning in primary progressive versus secondary progressive multiple sclerosis. *Br J Med Psychol* 1998; 71 (1): 99–106.

УДК 616.832–004.2–036.82

Обзор

«ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЙ» РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ВАРИАНТ БЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ И РЕЗУЛЬТАТ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

Н. С. Макаров — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии ИДПО им. К. Н. Третьякова, кандидат медицинских наук; **О. В. Колоколов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии ИДПО им. К. Н. Третьякова, доцент, доктор медицинских наук.

“BENIGN” MULTIPLE SCLEROSIS: A VARIANT OF FAVORABLE DISEASE COURSE AND THE RESULT OF EFFECTIVE TREATMENT (REVIEW)

N. S. Makarov — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Neurology of the Institute of Additional Professional Education n.a. K. N. Tretiakoff, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences*; **O. V. Kolokolov** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Neurology of the Institute of Additional Professional Education n.a. K. N. Tretiakoff, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences*.

Дата поступления — 07.02.2018 г.

Дата принятия в печать — 01.03.2018 г.

Макаров Н. С., Колоколов О. В. «Доброкачественный» рассеянный склероз: вариант благоприятного течения болезни и результат эффективного лечения (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (1): 153–156.

Представлен обзор данных об изолированных синдромах демиелинизации, которые могут предшествовать рассеянному склерозу, и об особенностях течения так называемой «доброкачественной» формы рассеянного склероза. Показаны клинические и анамнестические критерии установления факта «доброкачественной» формы рассеянного склероза, а также тенденции изменения количества таких пациентов в общей популяции больных рассеянным склерозом, в том числе в связи с совершенствованием методов лечения этого заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, клинически изолированный синдром, радиологически изолированный синдром, «доброкачественный» рассеянный склероз, расширенная шкала оценки инвалидизации больных рассеянным склерозом (EDSS).

Makarov NS, Kolokolov OV. “Benign” multiple sclerosis: a variant of favorable disease course and the result of effective treatment (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (1): 153–156.

The article provides an overview of data on isolated demyelination syndromes that may precede multiple sclerosis, and on the peculiarities of the so-called “benign” form of multiple sclerosis. Clinical and anamnestic criteria for establishing the fact of a “benign” form of multiple sclerosis are presented, as well as trends in the number of these patients in the general population of patients with multiple sclerosis, including in connection with the improvement of treatment methods for this disease.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, radiologically isolated syndrome, “benign” multiple sclerosis, Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся периодическими эпизодами быстрого появления и нарастания симптомов неврологического дефицита с разной вероятностью их последующего обратного развития. Большинство пациентов с этим заболеванием имеют клиническую картину, соответствующую формам его течения: ремиттирующей, вторичной и первичной прогрессирующей [1, 2]. Однако клиницистам очевидно, что существует значительная подгруппа больных, не соответствующая общепринятым классифицирующим принципам. Поэтому одним из приоритетов для дальнейших исследований является изучение состояний, предшествующих РС, его атипичных форм, а также заболеваний, клинически схожих с РС [3]. Несоответствие клинической картины у некоторых пациентов имеющимся представлениям о тенденциях течения заболевания заставляет исследователей рассматривать новые варианты его классификации. Так, в 2014 г. были предложены фенотипические критерии диагноза, классифицирующие в зависимости от наличия или отсутствия у больных активности и прогрессирования заболевания [4].

Вопреки бытующему мнению о неминуемой инвалидности больных РС, клиницисты и исследователи неоднократно описывали ситуации, когда при наличии синдромов, предшествующих РС, а также при диагностике достоверного РС состояние пациентов годами оставалось удовлетворительным, без формирования объективных признаков инвалидности. К ним относятся: радиологически изолированный синдром (РИС), клинически изолированный синдром (КИС), а также так называемый «доброкачественный» РС (ДРС).

Термином РИС обозначают изменения, выявленные при МРТ, типичные для критериев Баркхофа, применяемых для диагностики РС, в отсутствие характерной клинической картины. РИС обнаруживается при МРТ до 4,9% случаев, а у родственников пациентов с РС — до 8,8%. Патологоанатомические исследования показали, что очаги, типичные для РС, выявлены в 0,06–0,7% случаев у умерших в возрасте 16–70 лет. У 30–40% пациентов с РИС в следующие 2–5 лет будет диагностирован РС [5, 6].

Критерии РИС:

1) характеристика очагов демиелинизации: а) овоидные, с четкими контурами, однородные очаги в белом веществе головного мозга, включая мозолистое тело, б) T2-гиперинтенсивные, размером 3 мм и более очаги с соблюдением по крайней мере трех из четырех критериев Баркхофа, в) очаги в белом веществе головного или спинного мозга, не связанные с сосудистой патологией;

2) отсутствие указаний в анамнезе на текущее или перенесенное заболевание нервной системы;

3) демиелинизация белого вещества по данным МРТ не сочетается с наличием клинически явных проявлений поражения центральной нервной системы, а также с дезадаптацией в социальной, профессиональной или других сферах деятельности;

4) демиелинизация белого вещества по данным МРТ не связана с токсическим действием химических веществ или медицинских процедур;

5) отсутствие обширной демиелинизации белого вещества с формированием лейкоареоза без вовлечения мозолистого тела по данным МРТ;

6) демиелинизация белого вещества по данным МРТ, которую нельзя лучше объяснить какой-либо другой причиной [7].

При наличии бессимптомных очагов демиелинизации в шейном отделе спинного мозга в последующие 6 лет у 84% выявляется клинически достоверный РС; в 9,6% случаев первично-прогрессирующий РС. Другим фактором вероятной трансформации в РС обозначено наличие субкортикальных очагов. При пятилетнем динамическом наблюдении за пациентами с РИС выявлено, что новые очаги по данным МРТ появились у 59%, а характерная клиническая картина у 22%. В 27,6% случаев РИС типично когнитивное снижение, как при РС. Это коррелирует с атрофией серого вещества и большим количеством зон демиелинизации в режиме T1, а также может являться предиктором трансформации в РС. РИС трансформируется в КИС в среднем за 2,3 года (0,8–5,0 лет), а вероятность трансформации за 5 лет составляет 33% [8–10].

КИС является первым клиническим демиелинизирующим эпизодом, заставляющим, как правило, думать о дебюте РС. Типично скачкообразное развитие неврологической симптоматики прослеживается в течение 2–3 недель без видимой причины и в отсутствие признаков острого инфекционного заболевания, с последующим ее регрессом. КИС может быть клинически монофокальным или мультифокальным. Приблизительно у трети пациентов монофокальный КИС в последующем трансформировался в ДРС. Чаще всего монофокальный КИС проявляется ретробульбарным невритом (РБН). У 50–70% пациентов при этом имеются клинически бессимптомные очаги по данным МРТ. Риск трансформации в достоверный РС в течение 7 лет у них достигает 65%, через 15 лет 72%, через 20 лет 80%. Значимым прогностическим фактором является количество очагов (до десяти или более десяти). С высокой степенью риска трансформации в достоверный РС ассоциируются очаги демиелинизации в спинном мозге и в стволе головного мозга. При монофокальном РБН, в отсутствие других очагов по данным МРТ, риск формирования РС через 7, 15 и 20 лет составит 8, 20 и 25% соответственно. Наличие олигоклональных антител к миелину в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) этих больных увеличивает риск следующей атаки с 4 до 23%. Также маркерами возможной трансформации в РС являются липидспецифические олигоклональные антитела и легкие цепи нейрофиламента (НФЛ), обнаруженные в ЦСЖ. При наблюдении за группой пациентов в течение 48 месяцев у 36,7% из них констатирована трансформация в достоверный РС. Уровень липидспецифических олигоклональных антител показал прогностическое значение в отличие от НФЛ ($p < 0,001$). Наличие трех и более T2-очагов по данным МРТ также достоверно повышало риск трансформации ($p = 0,013$) [11].

В настоящий момент ведущими исследователями РС достигнут консенсус о признании диагностической значимости ретроспективных данных МРТ о РИС для использования в качестве критерия РС, подтверждающего диссеминацию патологического процесса во времени и пространстве, в случае развития у пациента клинической атаки. Однако данные МРТ, подтверждающие эту диссеминацию, в случае

отсутствия клинической симптоматики не могут быть достаточными для установления диагноза РС [3].

Формулировка понятия «доброкачественный» рассеянный склероз» (ДРС) в момент первого упоминания в медицинской литературе не только не имела четких классифицирующих критериев, но и ставила под сомнение факт существования этого термина. Хотя в медицинской терминологии фигурируют такие разновидности течения заболеваний, как «абортное», «субклиническое», стереотипность клинического мышления не позволяет зачастую экстраполировать эти термины на тяжелые и, тем более, смертельно опасные заболевания. Однако известны случаи довольно-таки «доброкачественного» течения таких болезней, как боковой амиотрофический склероз, некоторые разновидности опухолей и гемобластозов.

В 1952 г. D. McAlpine впервые использовал термин «больной ДРС» и предложил определение, которое гласило, что это «пациент, который после десяти лет заболевания не имеет ограничений по выполнению повседневной рабочей или домашней нагрузки, однако не является полностью свободным от симптомов, характерных для РС». Для ДРС характерны «легкое или тяжелое первое обострение с хорошей последующей редукцией симптоматики, легкими и нечастыми рецидивами или даже их отсутствием». В 1996 г. американским Национальным обществом рассеянного склероза было дано определение ДРС: заболевание, при котором пациент остается полностью функциональным по всем неврологическим системам через 15 лет с момента появления симптомов [12].

В настоящий момент большинство определений ДРС основаны на оценке по расширенной шкале оценки инвалидизации больных РС (EDSS). При оценке EDSS 3 балла или менее в случае длительности заболевания 10 и более лет следует, по-видимому, говорить о «доброкачественности» заболевания. Это определение не учитывает данных о предыдущем или текущем лечении препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС). По имеющейся информации, от 34 до 74% пациентов с ремиттирующе-рецидивирующей формой РС (ППРС) имеют оценку EDSS ≤ 3 после десяти лет болезни, а при первично-прогрессиентной форме (ППРС) до 14% [12].

Исследования показали, что больные ДРС могут иметь психические симптомы и когнитивные нарушения. Такие симптомы, как усталость, беспокойство и депрессия, часто влияют на ежедневные функции, но не влияют на оценку EDSS. У пациентов с оценкой EDSS $\leq 1,5$ по сравнению с больными с EDSS ≤ 3 более оптимистичные показатели по шкалам оценки качества жизни, усталости и депрессии. У больных ДРС наблюдаются лучшие оценки качества жизни и результатов лечения, чем у других пациентов, но половина из них жалуются на усталость, депрессию или когнитивные нарушения [12].

Демографические и клинические предикторы ДРС (EDSS ≤ 3 через 10 лет болезни):

- 1) диагноз ППРС (вероятность формирования ДРС в 3 раза выше, чем при ППРС);
- 2) дебют болезни с афферентных клинических проявлений;
- 3) монофокальные клинические проявления при обострении у больных ППРС;
- 4) один рецидив в первые 5 лет после установления диагноза ППРС;

5) EDSS ≤ 2 через 5 лет от момента начала заболевания и EDSS ≤ 3 через 10 лет от момента начала заболевания.

Пол и возраст не являются демографическими предикторами ДРС [12].

Нейровизуализация позволила ввести новые диагностические критерии, которые обеспечивают методологическую основу для ранней диагностики рассеянного склероза после первой атаки путем включения доказательств по результатам МРТ-сканирования. По данным клинических исследований с использованием МРТ, было показано, что количество Т1-очагов в головном мозге у пациентов с ДРС (EDSS ≤ 3 после ≥ 15 лет болезни) может предсказывать EDSS $\leq 3,5$ еще через 5 лет. Исследование степени выраженности атрофии серого вещества коры головного мозга у группы больных ДРС (EDSS ≤ 3 после ≥ 15 лет заболевания, 50% получают ПИТРС) по сравнению с аналогичной группой больных ППРС (EDSS ≤ 3 при ≥ 5 лет заболевания, 95% получают ПИТРС) показало достоверно меньшее количество внутрикорткальных повреждений, меньшую скорость атрофии серого вещества в течение шести лет наблюдения, что является независимым предиктором ДРС [12, 13].

Кроме того, некоторые исследования показали значительное снижение объема мозга у пациентов с ДРС по сравнению с здоровыми субъектами. Используя морфометрические исследования, E. Pagani с соавт. (2008) выявила преобладание у них подкорковой и кортикальной атрофии [13]. Причем выраженность атрофии головного мозга не отличалась у больных ДРС и ВПРС, хотя M. Filippi с соавт. (1995) показал в своем исследовании, что ВПРС имеет более выраженную атрофию в инфратенториальных структурах [14]. Повреждение спинного мозга является основным определяющим фактором инвалидности у пациентов с РС, но его количественный уровень существенно не различался между пациентами с ДРС и ВПРС. Цервикальная атрофия спинного мозга наблюдалась преимущественно у пациентов с ВПРС. Исследования трактографии у пациентов с ДРС выявили диффузное повреждение мозолистого тела, сопутствующее когнитивным нарушениям. Анализ их когнитивного профиля показал, что у 38% была когнитивная дисфункция [15].

По мнению некоторых авторов, ДРС является лишь временным дескриптором статуса болезни, они отрицают его постоянный характер. Так, после двадцати лет наблюдения примерно 50% наблюдаемых пациентов достигли критериев вторично прогрессирующей формы РС (ВПРС) с последующей высокой вероятностью инвалидизации. L. Costelloe с соавт. (2008) оценили группу из 436 пациентов в течение 21 года, в том числе 397 больных с первоначально диагностированным ДРС. Среди последних только 15% сохранили тот же диагноз в конце указанного периода [16]. E. Leray с соавт. (2013) аналогично отслежили состояние 874 пациентов, классифицированных как ДРС из-за того, что оценка EDSS была менее 3, и установили, что половина из них через 10 лет относились к другой разновидности заболевания [17]. В другом исследовании 66,3% больных оставались в группе ДРС через 20 лет. При попытке изменить определение доброкачественности на оценку EDSS ≤ 2 или ≤ 1 через 10 лет от начала заболевания количество пациентов с ДРС через 20 лет увеличилось до 71,9 и 81,6% соответственно. Женский пол, EDSS ≤ 1 через 10 лет от начала заболевания и дебют болезни с сенсорных симптомов маркировали

доброкачественное течение. Оценка EDSS ≤ 2 через 10 лет от начала заболевания также предсказывала долгосрочное доброкачественное течение с высокой степенью вероятности [18].

Важным моментом является обсуждение различных терапевтических решений о назначении ПИТРС пациентам с ДРС. Среди 18 авторов, изучавших их лечение, только пятеро сообщили об отсутствии модифицирующей терапии у своих больных. Из ПИТРС использовали интерферон-бета у 30,76%, глатирамера ацетат до 100% пациентов. Использовался также азатиоприн у 17,07% пациентов. Частота назначения терапии составила от 9,04 до 71,79% [19, 20].

Таким образом, «доброкачественный» рассеянный склероз, по-видимому, соответствует «мягкому» РРРС в первое десятилетие от начала заболевания и является частью обширного клинического спектра РС. Современные подходы к лечению и представлению о профилактике прогрессирования РС дают возможность не только сохранить статус ДРС у конкретного пациента в течение длительного периода жизни, но и рассмотреть возможность трансформации другого течения болезни в доброкачественную форму. Однако, несмотря на имеющиеся оптимистические тенденции и учитывая наличие потенциального серьезного бремени когнитивных симптомов, ограниченную предсказуемость и неопределенный вклад факторов, связанных с возрастом и образом жизни, необходимы дальнейшие проспективные исследования для понимания сущности ДРС. Стратегическая задача замедления эволюции неврологической инвалидности с течением времени представляется более выполнимой с использованием ПИТРС новых поколений.

Авторский вклад: написание статьи, утверждение рукописи для публикации — Н.С. Макаров, О.В. Колоколов.

References (Литература)

- Luzzio C. Multiple Sclerosis. Updated: Oct 26, 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview>.
- Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. Multiple Sclerosis. Moscow: Real Time, 2011; 528 p. Russian (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М.: Реал Тайм, 2011; 528 с.).
- Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018; 17 (2): 162–73.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83 (3): 278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- Gabelić T, Radmilović M, Posavec V, et al. Differences in oligoclonal bands and visual evoked potentials in patients with radiologically and clinically isolated syndrome. *Acta Neurol* 2013; 113 (1); 13–7.
- Gabelic T, Ramasamy DP, Weinstock-Guttman Bet, al. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35 (1): 106–12.
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72 (9): 800–5.
- Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009; 66 (7): 841–6.
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS ONE* 2014; 9 (3): e90509.
- Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012; 78 (5): 309–14.
- Tejeda-Velarde A, Costa-Frossard L, de la Maza SS, et al. Clinical usefulness of prognostic biomarkers in optic neuritis. *Eur J Neurol* 2017. DOI: 10.1111/ene.13553.
- Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J, et al. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *e-Neurological Science* 2017; 7: 37–43.
- Pagani E, Mesaros S, Rovaris M, Caputo D, et al. Structural MRI correlates of benign multiple sclerosis. Avoxel-based morphometry study of regional grey matter atrophy. *Proc Intl Soc Magn Reson Med* 2008; 16: 3441.
- Filippi M, Campi A, Mammi S, Martinelli V, et al. Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 31–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.58.1.31>
- Ton AM, Vasconcelos CC, Alvarenga RM. Benign multiple sclerosis: aspects of cognition and neuroimaging. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2017; 75 (6): 394–401. DOI: 10.1590/0004-282X20170043.
- Costelloe L, Thompson A, Walsh C, Tubridy N, et al. Longterm clinical relevance of criteria for designating multiple sclerosis as benign after 10 years of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (11): 1245–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.143586>.
- Leray E, Coustans M, Le Page E, et al. Clinically definite benign multiple sclerosis, an unwarranted conceptual hodgepodge: evidence from a 30 year observational study. *Mult Scler* 2013; 19 (4): 458–65. <https://doi.org/10.1177/1352458512456613>.
- Hviid LE, Healy BC, Rintell DJ, et al. Patient reported outcomes in benign multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17 (7): 876–84. DOI: 10.1177/1352458511398370.
- Sartori A, Abdoli M, Freedman MS. Can we predict benign multiple sclerosis? Results of a 20-year long-term follow-up study. *J Neurol* 2017; 264 (6): 1068–75. DOI: 10.1007/s00415-017-8487-y. Epub 2017 Apr 17.
- Zivadinov R, Cookfair DL, Krupp L, et al. Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). *BMC Neurol* 2016; 16: 102. Published online 2016 Jul 15. DOI: 10.1186/s12883-016-0623-2. PMID: PMC4946222.