

# ПРИМЕНЕНИЕ ПОКРЫТОГО НИТИНОВОГО САМОРАСКРЫВАЮЩЕГОСЯ СТЕНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНАСТОМОТИЧЕСКИХ БИЛИАРНЫХ СТРИКТУР ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ

Корнилов М.Н.<sup>1</sup>, Гвоздик В.В.<sup>2</sup>, Лотов А.Н.<sup>3</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Отделение трансплантации печени и почки (зав. – д. м. н., проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Эндоскопическое отделение (зав. – к. м. н. В.В. Гвоздик) ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Отделение острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. – к. м. н. К.Н. Луцык) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

**Цель:** представить первый опыт применения самораскрывающихся стентов, проанализировать эффективность и безопасность при лечении анастомотических стриктур после трансплантации печени. **Материалы и методы.** Проанализирован опыт 136 трансплантаций печени, выполненных с 2004-го по 2012 год. Для коррекции анастомотических стриктур нами применялся исключительно покрытый нитиновый самораскрывающийся стент. Попытка стентирования предпринята у 7 пациентов. **Результаты.** У 131 реципиента печеночного трансплантата частота билиарных стриктур составила 5,3%. 5 пациентам удалось выполнить коррекцию ретроградным или антеградным способом. **Заключение.** Наш первый опыт демонстрирует эффективность и безопасность использованных методик в сроки до 24 мес. Требуется анализ более отдаленных результатов.

*Ключевые слова:* осложнения трансплантации печени, билиарная стриктура, стентирование желчных путей.

## USE OF COVERED SELF-EXPANDABLE NITINOL STENT FOR ANASTOMOTIC BILIARY STRUCTURE MANAGEMENT AFTER LIVER TRANSPLANTATION: THE FIRST EXPERIENCE

Kornilov M.N.<sup>1</sup>, Gvozdik V.V.<sup>2</sup>, Lotov A.N.<sup>3</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Liver and Kidney transplantation division (Head – prof. Y.G. Moysyuk) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Endoscopy division (Head – cand. of med. sci. V.V. Gvozdik) Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya) Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Acute surgical diseases of liver and pancreas division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sh. Khubutiya), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

**Aim.** The aim of this study focuses on the first experience with self-expandable stents, analysis of its efficacy and safety in the treatment of anastomotic strictures after liver transplantation. **Materials and methods.** There're 136 liver transplantations performed from 2004 till 2012. To correct anastomotic strictures we've used only the self-expandable coated nitinol stent. We performed stenting in 7 recipient. **Result.** In 131 liver transplant recipi-

ents incidence of biliary strictures has been 5.3%. All of 5 patients have been managed by retrograde or antegrade way. **Conclusion.** Our first experience demonstrate efficacy and safety of the used tecniques up to 24 months. The analysis of more long-term results is required.

*Key words: complications of liver transplantation, biliary stricture, stenting of biliary tract.*

## ВВЕДЕНИЕ

Билиарные осложнения являются наиболее частыми после трансплантации печени. Имеющиеся данные показывают, что частота этой патологии составляет от 8 до 35% [1, 2]. Число осложнений, безусловно, зависит от вида трансплантации печени и выше при родственной трансплантации (РОТП) по сравнению с ортотопической трансплантацией печени от трупного донора (ОТП) [3, 4]. Билиарные осложнения включают: стриктуры желчных путей, желчный затек, сладж и дисфункцию сфинктера Одди [4]. Самым распространенным осложнением является стриктура желчного анастомоза, на втором месте – желчный затек, хотя нередко встречаются их комбинации [5].

В зависимости от типа билиарной реконструкции (холедохоеюностомия или холедохоледохостомия) операцией выбора при лечении анастомотических и неанастомотических стриктур является либо чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ), либо эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). ЭРХПГ в настоящее время считается «золотым стандартом» в лечении больных с холедохоледохостомией, поскольку она позволяет трансформировать процедуру из диагностической в лечебную [5]. Ряд исследований продемонстрировали, что успех эндоскопического лечения составляет от 70 до 80% в случаях ОТП и около 60% в случае РОТП [6–9]. Однако лечебная тактика остается дискутабельной.

Thuluvath и соавторы [11] показали, что при лечении стриктур, развившихся в течение первого года после трансплантации, может быть получен очень хороший результат одной или двумя процедурами баллонной дилатации и стентированием холедоха (при смене пластикового стента каждые 2–3 месяца). Поздние стриктуры (появляются после 12 месяцев) требуют долгосрочного стентирования, однако и в данном случае наблюдается приемлемый показатель положительного результата (около 70%). Другие работы демонстрируют аналогичный уровень успешно выполненных коррекций стриктур для ОТП, но более низкий для РОТП [5, 7, 9, 10]. Если не удастся эндоскопический вариант лечения, операцией выбора становится холедохоеюностомия.

Вместе с тем у пациентов с успешно скорректированной стриктурой сохраняется риск рецидива. В исследовании Alazmi и соавт. [6] показано, что частота холестаза с признаками билиарной стриктуры, по данным ЭРХПГ, после первоначальной успешной эндоскопической коррекции составила около 18%.

Недавно Kahaleh и соавторы [12] опубликовали исследование о большой когорте пациентов с доброкачественными стриктурами общего желчного протока, в том числе стриктуры после трансплантации печени, которым выполнена ЭРХПГ с установкой покрытого металлического стента. Такой

*Корнилов Максим Николаевич* – к. м. н., врач-хирург отделения трансплантации печени и почки (зав. отделением – д. м. н., проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Гвоздик Владимир Витальевич* – к. м. н., зав. эндоскопическим отделением ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация. *Лотов Алексей Николаевич* – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. отделением – к. м. н. К.Н. Луцкык) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Ян Геннадьевич* – д. м. н., проф., зав. отделением трансплантации печени и почки ФНЦТИО, проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. кафедрой – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

**Для корреспонденции:** Корнилов Максим Николаевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел.: 8 (499) 190 35 62. E-mail: livertranspl@mail.ru

*Kornilov Maxim Nikolaevich* – cand. of med. sci., Surgeon, Department of Clinical Transplantation (Head – prof. Y.G. Moysyuk), Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Gvozdk Vladimir Vitalyevich* – cand. of med. sci., Head of Endoscopy division, Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya), Moscow, Russian Federation. *Lotov Alexey Nikolaevich* – doct. of med. sci., Principal Research fellow Acute Surgical Diseases of Liver and Pancreas Division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sch. Khubutiya), Moscow, Russian Federation. *Moysyuk Yan Gennadievich* – prof., Head of Liver and Kidney transplantation division, Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier).

**For correspondence:** Kornilov Maxim Nikolaevich. Adress: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: 8 (499) 190 35 62. E-mail: livertranspl@mail.ru

подход представляется перспективным, но имеет некоторые ограничения, а именно риск повреждения стенки желчного протока за счет избыточного давления (что приводит к возможной ишемии и гиперпластической реакции), риск миграции стента и перфорации 12-перстной кишки.

Нашей целью стал анализ эффективности и безопасности использования полностью покрытых самораскрывающихся нитиноловых стентов в лечении анастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с декабря 2004 года по ноябрь 2012 года в клинике Института выполнено 136 ОТП 131 реципиенту. Средний возраст составил  $42,8 \pm 11,3$  года (максимальный – 71 год, минимальный – 11 лет). Среди реципиентов 5 – в возрасте до 18 лет, возраст 7 превышал 60 лет на момент трансплантации. Результаты проанализированы по состоянию на 31 марта 2013 г. Среднее время наблюдения составило  $44,6 \pm 3,4$  мес. (минимум – 6, максимум – 99 мес.). Показания к трансплантации печени представлены в табл. 1.

Преимущественным вариантом билиарной реконструкции явилась холедохохоледохостомия без дренирования (70,6% – 96 наблюдений). Холедохохоледохостомия с различными вариантами дренирования желчных путей выполнялась в 20 случаях

(14,7%). Холедохоеюностомия применена у 20 реципиентов, что составило 14,7%.

У 7 из 131 реципиента печеночного трансплантата сформировались билиарные стриктуры в различные сроки, что составило частоту 5,3%. У 2 больных наблюдали множественные стриктуры внутрипеченочных желчных протоков (ишемическая холангиопатия). В 1 из этих наблюдений после попытки эндоскопической дилатации развился острый холангит, приведший к смерти реципиента, в другом наблюдении выполнена успешная ретрансплантация печени. Таким образом, у 5 больных имели место манифестные анастомотические билиарные стриктуры.

В анализируемую группу включены 5 пациентов с анастомотическими стриктурами, из них 4 мужчин и 1 женщина. Средний возраст составил 48 лет (межквартильный интервал 36–52). Характеристика реципиентов представлена в табл. 2.

Медиана времени после трансплантации печени на момент диагностики стриктуры составила 9 месяцев (от 30 дней до 12 месяцев).

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ЛЕЧЕБНЫЙ ПРОТОКОЛ

Для предварительной оценки состояния билиарного дерева и подбора размера стента предварительно выполнялась МР-холангиография (рис. 1). Все процедуры были выполнены под общей анестезией пропофолом без интубации дыхательных путей. Перед выполнением манипуляции, а также в течение 3 суток после назначалась профилактическая антибактериальная терапия цефалоспорином 3-го поколения. ЭРХПГ выполнялась стандартным дуоденоскопом. После селективной катетериза-

Таблица 1

#### Показания к трансплантации печени

Патология	Количество (n = 136)
Цирроз печени вирусной этиологии	46
Первичный билиарный цирроз	24
Первичный склерозирующий холангит	8
Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита	13
Алкогольный цирроз печени	14
Гепатоцеллюлярная карцинома	9
Нейроэндокринная опухоль	1
Поликистоз печени	1
Синдром Бадда–Киари	4
Ретрансплантация печени	7
Другое	9

Таблица 2

#### Распределение больных в зависимости от типа билиарной реконструкции

N больного	Тип операции	Вариант билиарной реконструкции
1, 2, 3, 4	ОТП	Холедохохоледохостомия, конец в конец
5	ОТП	Холедохоеюностомия



Рис. 1. МР-холангиография. Определение размера стента



Рис. 2. Позиционирование стента

ции желчных путей производилась окончательная оценка локализации и протяженности стриктуры. Обязательным считали выполнение папиллосфинктеротомии перед проведением стентирования, что предотвращает окклюзию Вирсунгова протока и снижает вероятность послеоперационного панкреатита. Для стентирования желчных путей нами применялся нитиноловый самораскрывающийся стент Hanarostent Biliary (M.I. Tech Co., Ltd). Все металлические стенты были диаметром 1 см и от 6 до 8 см длиной, размер и длина стента рассчитывались предварительно на основании МР-холангиографии. После проведения проводника за стриктуру стент позиционировался на 1–1,5 см ниже конfluence проксимально (рис. 2), а дистальный конец выступал в просвет двенадцатиперстной кишки, по крайней мере, на 5–10 мм (рис. 3).

После выполнения стентирования пациенты наблюдались по принятому в клинике протоколу: производилась оценка клинического состояния больного, функциональных проб печени, рутинно выполнялось УЗИ брюшной полости по показаниям МР-холангиографии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Эндоскопическая установка стента оказалась успешной с первой попытки у 3 из 4 пациентов (75%).

Таблица 3

**Отдаленные результаты и осложнения стентирования**

№ больного	Срок наблюдения, мес.	Осложнения
1	20	Холангит
2	14	Нет
3 (антеградная установка)	14	Холангит
4	6	Нет
5 (антеградная установка)	24	Нет



Рис. 3. Дистальный конец стента в просвете 12-перстной кишки

В 2 наблюдениях произведена успешная антеградная установка стента. Расположение стента после постановки представлено на рис. 4. Таким образом, стенты удалось установить всем 5 пациентам (рис. 5).

Во всех случаях после успешной установки стента наблюдали полную нормализацию клинико-лабораторных показателей в течение первых 7 суток. Отдаленные результаты и осложнения представлены в табл. 3. Следует отметить, что наблюдавшиеся 2 случая холангита не носили тяжелого характера



Рис. 4. Расположение стента после установки (спиральная компьютерная томография)



Рис. 5. Диагностическая и лечебная тактика

и после проведенной антибактериальной терапии купированы.

В одном наблюдении при сроке 14 месяцев после стентирования выполнено удаление стента без существенных технических трудностей (рис. 6) в связи с рецидивом холангита. После удаления стента эпизод лихорадки купирован на фоне проведенной антибактериальной терапии.



Рис. 6. Удаленный самораскрывающийся стент

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стенозирование желчных путей может привести к серьезным клиническим проблемам, вплоть до тяжелой инфекции билиарного дерева, сепсиса и формирования вторичного билиарного цирроза трансплантата [2].

Во многих исследованиях, посвященных лечению желчных стриктур как у пациентов после трансплантации печени, так и в случае иных стриктур, долгое время предпочтение отдавалось ЭРХПГ с установкой пластикового стента. Однако широко известны и существенные недостатки такого подхода.

Пластиковые стенты, используемые в настоящее время, имеют высокий риск окклюзии. Основным фактором, ограничивающим проходимость пластиковых стентов, является формирование бактериальных биопленок, что приводит к отложению солей желчных кислот и образованию камней, связанных со стентом [13]. Для продления срока проходимости пластиковых стентов были предложены как измененная форма стента, так и применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, аспирина или антибиотиков [13], однако все эти методы мало влияли на проходимость в естественных условиях. Все вышеуказанное обуславливает ограниченный срок проходимости стента и становится причиной окклюзии в пределах от 3 до 6 месяцев, что требует смены стента в указанные сроки [12] и, естественно, повышает риск инфекционных осложнений, особенно у иммунокомпрометированных больных после трансплантации печени. Попытки увеличить срок функционирования стента привели к внедрению металлических сетчатых конструкций, что уве-

личивает вероятность проходимости, но имеет несколько недостатков, в том числе врастание ткани вследствие реактивной гиперплазии [15, 16]. Поэтому непокрытые самораскрывающиеся стенты длительное время не рекомендовались для лечения желчных стриктур. В попытке улучшить результаты были внедрены покрытия для металлических стентов [3] с хорошими непосредственными результатами. Улучшенная проходимость и продленное функционирование по сравнению с непокрытыми стентами [15] в сочетании с теоретической возможностью удаления стентов побудило нас к использованию данной методики в нашем центре. Trentino и соавторы [18] описали размещение частично покрытого металлического стента и его удаление через 6 месяцев у пациентов со стриктурой анастомоза после трансплантации печени. Недавними исследованиями показана принципиальная возможность [19] чрескожной антеградной установки покрытого металлического стента. Kahaleh и соавторы [12] сообщили о результатах коррекции стриктуры с использованием покрытого металлического стента в серии из 65 пациентов. Число успешных процедур составило 59 (90%). В нашей небольшой серии наблюдений отмечено 80% успешных первичных процедур. В итоге у всех 5 пациентов с анатомическими стриктурами удалось выполнить намеченную программу с хорошим непосредственным результатом. В серии Kahaleh [12] ранние осложнения возникли у 6 пациентов (8%), половина из которых была связана со стентом. Поздние осложнения наблюдали у 11 пациентов (14%), 8 из которых (73%) были связаны со стентом. У 11 – дистальная миграция стента. В нашей серии наблюдений, как уже указывалось, мы наблюдали лишь 2 случая холангита, которые не носили серьезного характера и были купированы антибактериальной терапией. Таким образом, использование покрытых нитиноловых стентов представляется перспективным по следующим соображениям:

- относительная простота установки;
- уверенное обеспечение каркасной функции;
- длительное отсутствие необходимости смены стента;
- «профилактика» ретроградного инфицирования при частой смене стента.

Предварительные результаты нашего исследования показывают эффективность и безопасность применения покрытого самораскрывающегося металлического стента у пациентов со стриктурой билиобилиарного и билиодегестивного анастомоза после трансплантации печени. Наши результаты ограничены достаточно небольшим временем наблюдения, требуют изучения вопросы возможности замены стента, развития рецидивов после его удаления.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олисов О.Д. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени // Трансплантология. 2009; 2: 44–50.  
*Olisov O.D. Biliary complications after orthotopic liver transplantation // Transplantologija. 2009; 2: 44–50*
2. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В., Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 4: 11–16.  
*Granov A.M., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Gerasimova O.A., Borovik V.V., Osovskikh V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Tsurupa S.P., Tileubergenov I.I., Shapoval S.V., Mikhaylichenko T.G. Liver transplantation. A single center experience of 100 cases // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2012; 4: 11–16.*
3. Hu B., Gao D.J., Yu F.H., Wang T.T., Pan Y.M., Yang X.M. Endoscopic stenting for posttransplant biliary stricture: usefulness of a novel removable covered metal stent // J. Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011 Sep; 18 (5): 640–645.
4. Buck D.G., Zajko A.B. Biliary complications after orthotopic liver transplantation // Tech. Vasc. Interv. Radiol. 2008; 11: 51.
5. Tarantino I., Traina M. Fully covered stents in biliary stenosis after orthotopic liver transplantation // Endoscopy. 2012; 44 (3): 246–250.
6. Alazmi W.M., Fogel E.L., Watkins J.L. Recurrence of anastomotic biliary stricture in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplant // Endoscopy. 2006; 38: 571.
7. Mahajan A., Ho H., Saber B. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation // Gastrointest Endosc. 2009; 70: 303.
8. Traina M., Tarantino I., Barresi L. Efficacy and safety of fully covered self-expandable metallic stents in biliary complications after liver transplantation: a preliminary study // Liver Transpl. 2009; 15: 1493.
9. Wang A.Y., Ellen K., Berg C.L. Fully covered self-expandable metallic stents in the management of complex biliary leaks: preliminary data – a case series // Endoscopy. 2009; 41: 781.
10. Bentabak K. Adult-to-adult living related liver transplantation: preliminary results of the Hepatic Transplantation Group in Algiers // Transplant. Proc. 2005; 37: 2873–2874.
11. Thulavath P.J., Atassi T., Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation // Liver Int. 2003; 23: 156–162.
12. Kahaleh M., Behm B., Clarke B.W., Brock A., Shami V.M., De La Rue S.A. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? // Gastrointest Endosc. 2008; 67: 446–454.
13. Holt A.P., Thorburn D., Mirza D., Gunson B., Wong T., Haydon J. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation // Transplantation. 2007; 84: 857–863.
14. Dumonceau J.M., Deviere J., Delhaye M., Baize M., Cremer M. Plastic and metal stents for postoperative benign bile duct strictures: the best and the worst. Gastrointest Endosc. 1998; 47: 8–1736.
15. Isayama H., Komatsu Y., Tsujino T., Sasahira N., Hirano K., Toda N. A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. Gut. 2004; 53: 729–734.
16. Shim C.S., Lee Y.H., Cho Y.D., Bong H.K., Kim J.O., Cho J.Y. Preliminary results of a new covered biliary metal stent for malignant biliary obstruction // Endoscopy. 1998; 30: 345–350.
17. Thurnher S.A., Lammer J., Thurnher M.M., Winkelbauer F., Graf O., Wildling R. Covered self-expanding transhepatic biliary stents: clinical pilot study. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1996; 19: 10–14.
18. Trentino P., Falasco G., d’Orta C., Coda S. Endoscopic removal of a metallic biliary stent: case report. Gastrointest Endosc. 2004; 59: 321–323.
19. Kuo M.D., Lopresti D.C., Gover D.D., Hall L.D., Ferrara S.L. Intentional retrieval of Viabil stent-grafts from the biliary system // J. Vasc. Interv. Radiol. 2006; 17: 389–397.