Мостовнек М.В., Шохзодаева З.О., Рябыкина Г.В., Щедрина Е.В., Волков В.Е.

НЕКОТОРЫЕ РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ РЧА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы являлось выявить возможные ЭКГ предикторы рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной катетерной абляции легочных вен в раннем послеоперационном периоде. Были изучены ЭКГ-12 сорока двух пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. ЭКГ 12 регистрировалась на синусовом ритме вне пароксизмов ФП исходно и после катетерной РЧА устьев легочных вен в течении 24-48 часов. При повторной однократной регистрации ЭКГ в течение 3 месяцев после РЧА из 42 пациентов у

13 выявлялись рецидивы ФП. Пациенты с ранним рецидивом ФП оказались достоверно старше, чем пациенты без рецидивов. В группе с рецидивом продолжительность зубца Р и интервала PQ до РЧА были больше (достигая патологического значения), чем в группе без рецидивов ФП. После операции РЧА в обеих группах отмечалось уменьшение длительности зубца Р и интервала PQ вместе с увеличением ЧСС.

Ключевые слова: ЭКГ12, зубец Р, фибрилляция предсердий (ФП), предикторы рецидива ФП, радиочастотная катетерная абляция, ранние рецидивы ФП.

Сведения об авторах:

Шохзодаева Зайнура Олуцаевна	Аспирант отдела новых методов диагностики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а., тел. 8(495) 414-64-08
Рябыкина Галина Владимировна	Профессор, д.м.н., руководитель лаборатории ЭКГ отдела новых методов диагностики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а., тел. 8(495) 414-64-08
Щедрина Елена Викторовна	Медицинская сестра отделения функциональной диагностики отдела новых методов диагностики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а., тел. 8(495) 414-64-08
Волков Виктор Евгеньевич	К.м.н., заведующий лабораторией медицинской генетики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а., тел. 8(495)414-64-08
Автор, ответственный за связь с редакцией: Мостовнек Мария Владимировна	Клинический ординатор отдела новых методов диагностики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а., тел. 8(495)414-64-08, e-mail: m.mostovnek@mail.ru

✉ m.mostovnek@mail.ru

Для цитирования: Мостовнек М.В., Шохзодаева З.О., Рябыкина Г.В. и соавт. Некоторые ранние предикторы рецидивов фибрилляции предсердий у больных, перенесших операцию РЧА. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:36-40 / Mostovnek M.V., Shokhzodaeva Z.O., Ryabikina G.V. et al. Some early predictors of atrial fibrillation recurrence in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:36-40 [in Russian]

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее частое серьезное хроническое нарушение сердечного ритма, ответственное за определенную долю заболеваемости, инвалидизации и смертности населения.

ФП является наиболее распространенным нарушением ритма сердца у взрослых. Ее частота в общей популяции составляет 1-2%. В США ФП страдают 5,2 млн. человек, в Ев-

ропе – более 6 млн. Кроме того, в ряде случаев ФП может оставаться не диагностированной, так как примерно у трети пациентов она является бессимптомной, и больные не знают о ее существовании [1].

Главная опасность ФП – кардиогенные тромбоэмболии с увеличением риска развития инсульта в 4-5 раз. Приблизительно 15% всех ишемических инсультов обусловлены ФП, а в возрасте 80-89 лет – 24%.

Пациенты с ФП госпитализируются в два раза чаще, чем пациенты без ФП. В США с ФП связано примерно 8700\$ дополнительных расходов на здравоохранение на одного пациента в год, что составляет от 16 до 26 миллиардов долларов США ежегодно [2, 3, 4]. В связи с этим в настоящее время всё большее значение придается стратегии первичной профилактики ФП, что подразумевает выявление в общей популяции лиц, имеющих высокий риск развития ФП.

К данной группе лиц относят пациентов пожилого возраста, женского пола, осложненного кардиологического анамнеза, с тяжелой сопутствующей патологией.

Диагностические возможности электрокардиографии при ФП для прогнозирования успешности катетерной абляции у больных с ФП приводятся в обзоре [5].

Несмотря на широкий перечень противопоказаний для выполнения катетерной абляции, существуют весомые доказательства в пользу операции перед антиаритмическими препаратами приведены в работе [6].

Однако известно, что РЧА не всегда имеет стопроцентный успех в восстановлении синусового ритма, у 25-30%, подвергшихся оперативному вмешательству, развиваются рецидивы ФП.

Поэтому большое значение имеет определение предикторов ранних рецидивов ФП после проведенной абляции.

Согласно исследованию [7] к категории предикторов относятся гемодинамические, клинические, электрокардиографические и эхокардиографические параметры (например, степень аортальной и митральной регургитации, диаметр ЛП), технические особенности операции (количество РЧА аппликаций, вид РЧА, количество референтных точек), с поправкой на проводимую ранее антиаритмическую терапию.

В работах Okumura Y. et al. и Caldwell J. et al. в качестве маркера позитивного прогноза перенесенной РЧА определили длину зубца Р [8, 9].

Kizilirmak F. et al. также пришли к выводу, что уменьшение длительности и амплитуды зубца Р являются показателями хорошего клинического результата после РЧА [10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены ЭКГ в 12 общепринятых отведениях сорока двух пациентов в возрасте 34-83 (61,0±11,0) с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. ЭКГ регистрировалась на системе «АТЕС» Россия. Регистрация ЭКГ проводилась исходно на синусовом ритме вне пароксизмов ФП, после катетерной

Рисунок 1. Интервал PQ и параметры зубца Р

1-2 – длительность зубца Р (Pd), 1-3 – интервал PQ (PQ d), 3-4 – длительность комплекса QRS, 3-5 – длительность QT. Заштрихована отрицательная фаза зубца Р. В зубце Р определяется амплитуда обеих фаз (положительной и отрицательной).

РЧА устьев легочных вен через 24-48 часов и однократно в течение 3 месяцев после РЧА.

В работе были исследованы продолжительность зубца Р, амплитуда зубца Р во втором стандартном отведении (Р II), ось зубца Р (Paxis) и терминальный индекс РТ – произведение амплитуды и продолжительности отрицательной фазы зубца Р в отведение V1 (рис. 1). Были изучены также интервал Р-Q и частота сердечных сокращений (ЧСС). Проводилась сравнительная характеристика перечисленных параметров ЭКГ пациентов до и после РЧА.

Электрокардиографические характеристики зубца Р представлены на рисунке 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения ЭКГ до и после РЧА

После катетерной РЧА устьев легочных вен на ЭКГ, зарегистрированной через 24-48 часов после абляции, сохранялся синусовый ритм. Рецидивы ФП за 3 месяца наблюдения выявлены у 13 из 42 пациентов, перенесших операцию РЧА. Изучались изменения параметров зубца Р, длительность PQ

Таблица 1. Изучаемые параметры ЭКГ-12 до (1) и после (2) катетерной РЧА

	Количество больных	Среднее значение (M ± δ)	Minimum	Maximum
Возраст	42	61 ± 11	34	83
ЧСС1	42	60 ± 9	45	80
ЧСС2	42	73 ± 11	48	93
P1	42	122 ± 14	82	154
P2	42	117 ± 21	46	154
PQ1	42	170 ± 28	120	252
PQ2	42	165 ± 27	114	260
Paxis1	42	46 ± 19	0	77
Paxis2	42	49 ± 19	3	90
PV1d1	42	84 ± 34	0	140
PV1d2	42	74 ± 28	0	154
PV1a1	42	99 ± 23	0	111
PV1a2	42	102 ± 16	0	111
PTF1	42	113 ± 20	0	133
PTF2	42	114 ± 21	0	136

Примечание: ЧСС 1 – частота сердечных сокращений в момент съемки до РЧА, ЧСС 2 – частота сердечных сокращений в момент съемки после РЧА, P 1 – длительность зубца Р в момент съемки ЭКГ до РЧА, P 2 – длительность зубца Р в момент съемки ЭКГ после РЧА, PQ 1 – длительность интервала PQ на ЭКГ до РЧА, PQ 2 – длительность интервала PQ на ЭКГ после РЧА, Paxis 1 – направление оси зубца Р на ЭКГ до РЧА, Paxis 2 – направление оси зубца Р на ЭКГ после РЧА, PV1d 1 – длительность зубца Р на ЭКГ до РЧА, PV1d 2 – длительность зубца Р на ЭКГ после РЧА, PV1a 1 – амплитуда зубца Р на ЭКГ до РЧА, PV1a 2 – амплитуда зубца Р на ЭКГ после РЧА, PTF 1 – терминальный индекс на ЭКГ до РЧА, PTF 2 – терминальный индекс на ЭКГ после РЧА. Жирным шрифтом выделены показатели, для которых коэффициент достоверности $p < 0,03$.

и ЧСС двух групп пациентов: группы пациентов с сохранным синусовым ритмом после РЧА и группы с ранним рецидивом ФП. Характеристика изучаемых параметров ЭКГ до (1) и после (2) катетерной РЧА представлены в таблице 1.

После операции отмечалось достоверное увеличение ЧСС ($P < 0,03$), уменьшение длительности зубца Р с $122 \pm 13,6$ мс до $116 \pm 21,2$ у 32 больных ($P \leq 0,03$), уменьшение длительности интервала PQ (с $170,1 \pm 28,4$ мс до $165,2 \pm 26,8$ мс после РЧА, $P \leq 0,04$). Средние значения оси зубца Р и терминального индекса были в пределах нормы и не изменялись: $MP_{axis} 46,3 \pm 19,0$, $PTF 0,052 \pm 0,046$ мм*сек. Исключение составили: 1 больной с $P_{axis} \leq 0^\circ$ и 4 больных с $P_{axis} \geq 70^\circ$. Амплитуда Р во втором отведении в среднем составила $1,2 \pm 0,48$ мм, лишь у одного больного она превышала 2,5 мм.

Изменения ЭКГ у пациентов с рецидивами ФП и без рецидивов до и после РЧА

Пациенты, попавшие в группу с рецидивами, были достоверно ($P \leq 0,002$) старше ($69,3 \pm 7,5$ лет.), чем пациенты без рецидивов ($57,4 \pm 10,4$).

В группе с рецидивами ФП продолжительность зубца Р до РЧА была больше, достигая патологического значения ($125,0 \pm 33,6$ мс), чем в группе без рецидивов ФП ($120,3 \pm 11,6$ мс), $P \leq 0,03$. На рисунке 2 (а, б) представлены примеры ЭКГ пациентов с рецидивом ФП и без рецидива. У пациента с рецидивом ФП исходная длительность зубца Р составила 162 мс, PQ – 196 мс, значительно превышая эти показатели у пациента без рецидива.

В обеих группах отмечалось уменьшение длительности интервала PQ после операции РЧА. На рисунке 3 (а, б) представлен пример изменения PQ у пациента с рецидивом до и после операции РЧА. У этого пациента исходная длительность зубца PQ составляла 192 мс и уменьшилась после РЧА до 154 мс.

На рисунке 4 (а,б) проиллюстрировано, как изменялся интервал PQ у пациента без рецидива ФП после операции РЧА.

Следует отметить, что исходная продолжительность интервала PQ была достоверно ($P \leq 0,02$) больше у больных с рецидивами ФП, чем у больных без рецидивов (табл. 2). На отмеченные особенности не влияла даже исходно увеличенная длительность $PQ \geq 204$ мс, выявленная у 6 больных до операции.

Расчёт средних показателей, включая случаи с исходной атриовентрикулярной блокадой 1 ст. и без этих случаев, не повлиял на тенденцию динамики средних величин PQ после операции. Длительность интервала PQ до операции не оказывала достоверного влияния на развитие ранних рецидивов ФП, так как только у 3 больных с исходно увеличенным интервалом PQ отмечались рецидивы ФП.

ОБСУЖДЕНИЯ

В нашей работе показано, что возраст пациентов с ФП, перенесших операцию РЧА при развитии ранних рецидивов ФП достоверно старше, чем пациентов без рецидивов ФП.

Можно предположить, что данная закономерность связана с развитием ишемической болезни сердца и формированием кардиосклероза, артериальной гипертензии, приводящих к ремоделированию желудочков и предсердий и, как следствие, электрофизиологической, механической и морфологической перестройке миокарда [11], чем объясняют высокую вероятность развития рецидивов ФП у больных старшей возрастной группы.

Частота развития ранних рецидивов ФП и их значение в

Рисунок 2, а. Пациент с ранним рецидивом ФП, до РЧА
ЧСС 59 уд/мин, P – 162 мс, PQ – 196 мс
 $mV=10$ мм, $V=25$ мм/сек

Рисунок 2, б. Пациент без рецидива, до РЧА
ЧСС 64 уд/мин, P – 94 мс, PQ – 120 мс
 $mV=10$ мм, $V=25$ мм/сек

Рисунок 3, а. С ранним рецидивом, до РЧА
PQ – 192 мс
 $mV=10$ мм, $V=25$ мм/сек

Рисунок 3, б. Тот же больной, после РЧА
PQ – 154 мс
 $mV=10$ мм, $V=25$ мм/сек

окончательном заключении о восстановлении ритма сердца недостаточно изучены. Имеющиеся опубликованные данные, характеризующие первые 3 месяца после РЧА, т.н. «слепой период», достаточно скудны.

Рисунок 4. а. Без рецидива, до РЧА

PQ – 158 мс

mV=10 мм, V=25 мм/сек

Рисунок 4.б. Тот же пациент после РЧА

PQ – 150 мс

mV=10 мм, V=25 мм/сек

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров ЭКГ у пациентов с ранними рецидивами ФП (+) после катетерной РЧА и без них (-)

	ФП(-)	ФП(+)	p	ФП(-) N	ФП(+) N
Возраст	57±10	69± 7	0,000663	29	13
ЧСС1	61±8	60±12	0,839497	29	13
ЧСС2	73±9	71±14	0,505863	29	13
P1	120±12	125±17	0,306668	29	13
P2	118±13	115±34	0,682190	29	13
PQ1	164±29	184±23	0,033145	29	13
PQ2	161±25	174±29	0,138049	29	13
Paxis1	46±19	46±20	0,949940	29	13
Paxis2	48±18	51±21	0,646189	29	13
PV1d1	84±35	85±34	0,925641	29	13
PV1d2	74±23	74±38	0,971124	29	13
PV1a1	100±19	97±29	0,613985	29	13
PV1a2	104±3	97±29	0,202781	29	13
PTF1	115±8	109±35	0,442801	29	13
PTF2	112±8	119±36	0,387159	29	13

Примечание: ФП(-) – пациенты без рецидива фибрилляции предсердий, ФП(+) – пациенты с рецидивом фибрилляции предсердий, ЧСС 1 – частота сердечных сокращений до РЧА, ЧСС 2 – частота сердечных сокращений в РЧА, P 1 – длительность зубца Р до РЧА, P 2 – длительность зубца Р после РЧА, PQ 1 – длительность интервала PQ до РЧА, PQ 2 – длительность интервала PQ после РЧА, Paxis 1 – ось зубца Р до РЧА, Paxis 2 – ось зубца Р после РЧА, PV1d 1 – длительность зубца Р до РЧА, PV1d 2 – длительность зубца Р после РЧА, PV1a 1 – амплитуда зубца Р до РЧА, PV1a 2 – амплитуда зубца Р после РЧА, PTF 1 – терминальный индекс до РЧА, PTF 2 – терминальный индекс после РЧА.

Вместе с тем в исследовании Bertaglia и соавт. было показано, что 40% рецидивов наджелудочковых тахикардий встречается в течение первых трех месяцев после РЧА, при этом большая доля приходится на первую неделю после РЧА [12].

Сходные данные приводятся в работе [13], в которой указывается, что пик ранних рецидивов ФП приходится на первые несколько недель после инвазивного вмешательства и снижается к концу трехмесячного наблюдения, а отсутствие ФП в течение первых недель после РЧА имеет положительное прогностическое значение в отдаленные периоды наблюдения.

Ранние рецидивы, возможно, связаны с периодом реабилитации после операции РЧА. В период начальной реабилитации – от нескольких часов и до 3-5 дней после перенесенного оперативного вмешательства – высока вероятность развития рецидива ФП, как часто встречаемого осложнения после РЧА. Осложнения в виде рецидива ФП могут быть спровоцированы, возможно, как механической травмой устьев легочных вен с развитием воспалительных и склеротических изменений, так и сопутствующей патологией (ИБС, пожилой возраст, женский пол, длительный анамнез), которая осложняет период реабилитации.

В период ранней реабилитации негативно может сказаться и вызвать рецидив ФП наличие повторных РЧА в анамнезе.

При изучении характеристик зубца Р и длительности PQ было показано, что больные без рецидива ФП имеют нормальные ритмозависимые изменения Р и PQ. У больных с рецидивом ФП длительность зубца Р на электрокардиограмме до операции достигала патологических значений и была больше, чем у пациентов без рецидива ФП. Исходная длительность интервала PQ так же была больше у пациентов с рецидивом, чем у пациентов без рецидива ФП.

Nielsen J.B. et al. при анализе данных 288181 лиц со средним периодом наблюдения 5-7 лет обнаружили, что для женщин исходные значения интервала PQ=196 мс и больше, а для мужчин PQ=204 мс и больше были связаны с повышенным риском развития ФП [14]. В нашей работе гендерного разделения обследованных не проводилось, но в общей группе мужчин и женщин исходные показатели PQ при рецидивах также были больше, чем при отсутствии рецидивов ФП.

Полученные нами данные совпадают с исследованиями Maan A. et al. [15], в котором при изучении ранних рецидивов ФП до и после катетерной абляции у 46 пациентов с ФП с успешно проведенной РЧА, было выявлено значительное уменьшение длительности зубца Р. По мнению исследователей, эти изменения связаны с уменьшением объема электрически активной ткани предсердий после абляции, денервацией вагуса и изменением хода электрического возбуждения по предсердиям.

Кроме того, уменьшение терминального индекса в отведениях V1 и aVF, отмеченное в работе Janin S. et al. [16] и в нашем исследовании, связано с размерами левого предсердия. Деполяризация задней стенки левого предсердия, отражающая терминальную часть зубца Р, используется в качестве маркера успешности абляции.

Выводы

1. Операция РЧА у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП влияет на длительность зубца Р – она уменьшается.
2. Исходно у больных с рецидивами ФП продолжитель-

ность зубца P и длительность PQ были достоверно больше, чем у пациентов без ранних рецидивов ФП, что, возможно, позволит использовать эти показатели как ранний предиктор фибрилляции предсердий после операции РЧА легочных вен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Colilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013; 112:1142–1147
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 29–322.
3. Kim M.H., Johnston S.S., Chu B.C. et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 313–320.
4. Lee W.C., Lamas G.A., Balu S. et al. Direct treatment cost of atrial fibrillation in the elderly American population: a Medicare perspective. *J Med Econ* 2008; 11: 281–298.
5. Блинова Е.В., Сахнова Т.А. ЭКГ при фибрилляции предсердий: современные возможности и перспективы» *Кардиологический вестник* 2016; 4(XI): 60-69. / Blinova E.V., Sahnova T.A. ECG in atrial fibrillation: modern possibilities and prospects. *Cardiologic Herald* 2016; 4 (XI): 60-69 [in Russian].
6. Сапельников О.В., Латыпов Р.С., Гришин И.Р. и соавт. Фибрилляция предсердий, инвазивное лечение или фармакотерапия. *Доктор.ру* 2012; 2:5-10. / Sapelnikov O.V., Latipov R.S., Grishin I.R. et al. Atrial fibrillation, invasive treatment or pharmacotherapy. *Doctor.ru* 2012; 2:5-10 [in Russian].
7. Долгинина С.И., Хохлунов С.М. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий после ее катетерной абляции. *Медицинский альманах*, 2015; 3(38): 93-96 / Dolginina S.I., Khokhlunov S.M. Predictors of recurrence of atrial fibrillation after its catheter ablation. *Meditinskiy al'manakh*, 2015, 3 (38): 93-96 [in Russian].
8. Okumura Y., Watanabe I., Ohkubo K. et al. Prediction of the efficacy of pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation by signal-averaged P-wave duration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 304–313.
9. Caldwell J., Koppikar S., Barake W. et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014, Mar; 39(2):131-8. doi: 10.1007/s10840-013-9851-1.
10. Kizilirmak F., Demir G.G., Gokdeniz T. et al. Changes in Electrocardiographic P Wave Parameters after Cryoballoon Ablation and Their Association with Atrial Fibrillation Recurrence. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016, Nov; 21(6):580-587. doi: 10.1111/anec.12364.
11. Дедов Д.В. Клинико-функциональные особенности и прогноз больных с фибрилляцией предсердий различной этиологии после операции радиочастотной абляции. *Тверской медицинский журнал*, 2014; 7:181 - 194. / Dedov D.V. Clinical and functional features and prognosis of patients with atrial fibrillation of different etiology after the operation of radiofrequency ablation. *Tver Medical Journal*, 2014; 7: 181-194 [in Russian].
12. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G. et al Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing ClinElectrophysiol*. 2005, May; 28(5):366-371.
13. Joshi S., Choi A.D., Kamath G.S. et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after loop recordings. *J CardiovascElectrophysiol*. 2009; 20:1089-94
14. Nielsen J.B., Pietersen A., Graff C. et Al. Risk of atrial fibrillation as a function of the electrocardiographic PR interval: results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 2013, Sep; 10(9):1249-56. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.04.012. Epub 2013 Apr 19.
15. Maan A., Mansour M., Ruskin J.N., Heist E.K. Impact of catheter ablation on P-wave parameters on 12-lead electrocardiogram in patients with atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2014; 47(5): 725-733.
16. Janin S., Wojcik M., Kuniss M. et al. Pulmonary vein antrum isolation and terminal part of the P wave. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33(7): 784-789