

ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДОВ РАДИОЙОДТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

Г.В. Шестакова¹, А.С. Ефимов², Л.Г. Стронгин¹, С.Н. Карпенко², Вл.В. Шкарин¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

Г.В. Шестакова — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации врачей Нижегородской государственной медицинской академии; А.С. Ефимов — аспирант кафедры математического обеспечения ЭВМ факультета вычислительной математики и кибернетики Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского; Л.Г. Стронгин — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и терапии факультета обучения иностранных студентов Нижегородской государственной медицинской академии; Вл.В. Шкарин — доктор мед. наук, заведующий кафедрой терапии факультета повышения квалификации врачей Нижегородской государственной медицинской академии; С.Н. Карпенко — канд. тех. наук, доцент кафедры математического обеспечения ЭВМ факультета вычислительной математики и кибернетики Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского

В ходе работы предстояло исследовать значимость различных клинико-лабораторных показателей как предикторов исходов радиойодтерапии болезни Грейвса. В течение года проведено проспективное исследование 621 пациента с болезнью Грейвса, получившего эмпирическую терапию ¹³¹I. Средняя назначенная доза ¹³¹I составила 350 МБк. Все пациенты были разделены на 2 группы: с объемом щитовидной железы менее и более 25 мл. За 1 сут до проведения радиойодтерапии всем пациентам выполнен тест поглощения ¹³¹I с определением захвата через 2, 4 и 24 ч и исследован свободный тироксин сыворотки крови (св. Т₄). Представлен универсальный способ определения влияния предикторов при решении любой задачи классификации. Данный способ применен с целью получения исходных данных после проведения радиойодтерапии у пациентов с болезнью Грейвса. В группе пациентов с малым объемом щитовидной железы выявлена совокупность из 11 предикторов, оказывающих влияние на исход радиойодтерапии и определена значимость каждого предиктора, наиболее значимыми среди которых являются: назначенная доза ¹³¹I, объем щитовидной железы, процент захвата тестовой дозы ¹³¹I через 24 ч и возраст пациента. Для группы пациентов с большим объемом щитовидной железы выявлена совокупность из 10 предикторов. К числу наиболее значимых относятся: назначенная доза ¹³¹I, объем щитовидной железы, процент захвата тестовой дозы ¹³¹I через 2 ч и возраст пациента. Для обеих групп пациентов учет всех предикторов определенных совокупностей позволяет построить классифицирующую систему, которая для любого пациента и любой заданной дозы предоставляет оценку исхода радиойодтерапии с точностью свыше 90%.

Ключевые слова: предикторы исходов радиойодтерапии, болезнь Грейвса, нечеткие системы.

Predictors of the results of radioiodine therapy of Graves' disease

G. V. Shestakova, A. S. Efimov, L. G. Strongin, S. N. Karpenko, V. V. Shkarin

Medical Academy and University of Nizhny Novgorod

The aim of this study was to investigate different clinical and laboratory predictors influence on radioiodine therapy results for Graves' disease. A 1-year prospective study was performed on 621 patients treated with empirical radioiodine therapy. Mean administered dose of ¹³¹I was 350 MBq. All patients were divided into two groups with small (≤ 25 ml) and large (> 25 ml) thyroid gland volume. One day before radioiodine therapy all patients were examined with fT₄ measurement and radioiodine uptake test to determine percentage uptake at 2 h, 4 h, and 24 h after test dose of ¹³¹I administration. Unique universal method to estimate predictors influence for any classification task was presented and used for actual task of radioiodine therapy results estimation. For patients with small thyroid gland volume a set of 11 predictors that have an influence on therapy result was revealed and importance of each predictor from indicated set was determined. The most influential predictors were administered dose of ¹³¹I, thyroid gland volume, percentage uptake at 24 h after test dose of ¹³¹I administration, and patient age. For patients with large thyroid gland volume a set of 10 predictors was revealed. The most influential predictors were administered dose of ¹³¹I, thyroid gland volume, percentage uptake at 2 h after test dose of ¹³¹I administration, and patient age. Accounting all predictors from indicated sets for both patient groups allows constructing of classification system that provides therapy result estimation for any patient and any administered dose of ¹³¹I with accuracy above 90%.

Key words: predictors of radioiodine therapy results, Graves' disease, fuzzy systems.

Для корреспонденции: Стронгин Леонид Григорьевич — 603005 Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1, Нижегородская государственная медицинская академия. E-mail: malstrong@mail.ru

Введение

Радиоiodтерапия (РЙТ) при болезни Грейвса (БГ) признана наиболее эффективным и безопасным методом лечения, однако до сих пор не существует единого подхода к дозированию радиоiodа. Применение расчетных и фиксированных доз показывает сходную эффективность, зависящую в конечном итоге от диапазона применяемых доз [3–18].

Общим мнением, основанным на многочисленных многолетних исследованиях, является отчетливая связь исходов терапии с объемом щитовидной железы (ЩЖ), что побуждает даже сторонников фиксированных доз применять несколько фиксированных активностей у пациентов с малым, умеренным и большим объемом ЩЖ [3].

Другой подход — расчетный отражает стремление к индивидуальному подбору активности ^{131}I : наиболее известной является формула Quimby–Marinelli, учитывающая, помимо объема ЩЖ, поглощение йода. Однако и в данной формуле, и в многочисленных расчетных формулах других авторов [4] присутствует эвристический коэффициент, который в значительной степени определяет величину активности радиоiodа и результаты терапии.

В целом стремление повысить процент положительных исходов РЙТ сопровождается неизбежным увеличением применяемой активности для всех пациентов. Наиболее ярко данный подход демонстрирует аблационная стратегия, основанная на применении высоких активностей, обеспечивающих более чем у 90% пациентов быстрое наступление гипотиреоза [5].

Вместе с тем проводятся многочисленные исследования влияния других факторов на эффективность РЙТ. Применение метимазола, предшествующее приему радиоiodа, и особенно в период РЙТ, неблагоприятно влияет на результаты РЙТ [6–10]. Другими авторами не отмечено существенного влияния тиреостатиков на результаты РЙТ [11]. Среди других факторов, потенциально влияющих на исходы РЙТ, изучались пол, возраст пациентов, содержание тиреоидных гормонов, тиреоглобулина, тиреоидных антител и другие клинические и биохимические показатели [10–15, 18].

Цель работы — исследовать значимость различных клиничко-лабораторных показателей как предикторов исходов РЙТ при БГ и разработать способ оптимизации лечебной активности радиофармпрепарата с использованием выявленных предикторов и их сочетаний.

Материал и методы

В течение года проведено проспективное исследование 621 пациента с БГ, получившего эмпирическую терапию ^{131}I . Средний возраст пациентов составил 48 лет (возраст — 39–56 лет)¹, из них доля мужчины составила 18,7%, доля женщин — 81,3%. Дебют заболевания отмечался в возрасте 40 лет, продолжительность БГ к моменту лечения составила 5 лет. Объем ЩЖ составил в 27 мл, минимальный — 3,6 мл, максимальный — 185,5 мл. У 23% пациентов в анамнезе резекция ЩЖ. Лечебная доза ^{131}I составила 350 МБк, минимальная — 72 МБк, максимальная — 1180 МБк. В исследование включены пациенты с рецидивирующим течением БГ. Критерии исключения: беременность, период лактации, предшествовавшая РЙТ терапия пропицилом. За сутки до РЙТ пациентам выполнен тест поглощения ^{131}I с определением захвата через 2, 4 и 24 ч и определена концентрация св. T_4 на иммунохимическом автоматическом анализаторе Architect i2000 SR (фирма Abbott, США). Исход лечения оценивался через 1 мес по содержанию св. T_4 , через 3, 6, 9, 12 мес по содержанию св. T_4 и ТТГ.

Статистический и математический анализ проводились отдельно для двух групп пациентов: с малым (25 мл и менее) и большим (более 25 мл) объемом ЩЖ до начала терапии. Статистический анализ выполнялся с использованием компьютерной программы Statistica-8, корреляционный анализ проводился посредством расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмена.

Авторским способом проведен математический анализ влияния различных клинических и лабораторных характеристик пациентов (пола, возраста, длительности БГ, резекции ЩЖ в анамнезе, объема ЩЖ, содержания в крови св. T_4 , длительности отмены и дозы метимазола, поглощения ^{131}I в тесте через 2, 4, 24 ч, лечебной дозы ^{131}I) на исходы РЙТ. Предлагаемый способ основан на построении классифицирующей системы K_0 искусственного интеллекта, которая для любого пациента и любой заданной дозы предоставляет оценку исхода терапии в виде одного из двух возможных значений: 0 — успешное купирование тиреотоксикоза и 1 — неудача. Классифицирующая система основана на совокупности нечетких правил вида “Если, то” [2] и формализует зависимость $y = f(x_1, \dots, x_n)$ между указанным выше набором клинических, лабораторных показателей пациентов и величиной назначаемой дозы, составляющих набор входных переменных (предикторов) $x_1, \dots, x_n$, и исходом терапии в заданный период време-

¹ Здесь и далее данные представлены в формате: Me [25; 75].

Таблица. 1. Процедура определения оптимального набора предикторов

Предиктор	Коэффициент значимости	Набор предикторов для классифицирующей системы	Точность
x_1^{**}	$imp(x_1^{**})$	x_1^{**}	Δ_1^{**}
x_2^{**}	$imp(x_2^{**})$	$x_1^{**}, \dots, x_2^{**}$	Δ_2^{**}
...	...	...	...
x_m^{**}	$imp(x_m^{**})$	$x_1^{**}, x_2^{**}, \dots, x_m^{**}$	Δ_m^{**}

Таблица. 2. Исходы радиойодтерапии на протяжении года

Функциональное состояние ЩЖ	Данные радиойодтерапии, %				
	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	через 9 мес	через 1 год
Гипотиреоз	31	51	52	56	57%
Эутиреоз	53	30	29	30	30
Гипертиреоз	16	19	19	14	13

ни (1, 3, 6, 9 или 12 мес), являющимся выходной переменной у.

Построение классифицирующей системы заключается в определении структуры и параметров ее правил в процессе сферической кластеризации эмпирических данных в пространстве входных переменных на основе модифицированной схемы конкурентного обучения, предусматривающей обработку пропущенных во входных данных значений [1]. Структуру и параметры правил определяют геометрические свойства полученных кластеров. Затем с целью повышения точности решения задачи классификации проводится оптимизация параметров совокупности нечетких правил построенной классифицирующей системы по алгоритму [2].

Точность решения задачи классификации с помощью оптимизированной классифицирующей системы оценивалась методом 10-кратной перекрестной проверки. При этом имеющаяся выборка эмпирических данных псевдослучайным образом разбивалась на 10 частей с равным количеством элементов, а результирующая точность определялась как усредненное значение точностей решения 10 задач в процессе использования каждой из 10 частей в качестве тестовой выборки (для оценки точности), а оставшихся 9 частей — в качестве обучающей выборки (для построения и оптимизации классифицирующей системы). В соответствии с предлагаемым способом оценки прогностической значимости исследуемых показателей для исходов РИТ БГ необходимо произвести:

1) вычисление коэффициентов относительной значимости предикторов $x_1, \dots, x_n$ на исход терапии у посредством построенной классифицирующей системы K_0 . Получим набор таких систем $K_1, \dots, K_n$ путем исключения предиктора $x_1, \dots, x_n$ соответственно из совокупности нечетких правил системы K_0 . В качестве коэффициента относительной значимости предиктора x_i примем:

$$imp(x_i) = |\Delta_0 - \Delta_i|,$$

где Δ_0 — точность решения задачи классификации с помощью системы K_0 , Δ_i — точность решения задачи классификации с помощью системы K_i .

Таким образом, суть рассчитанных коэффициентов влияния предикторов на исход РИТ состоит в том, насколько исключение из полной системы правил оцениваемого предиктора снижает точность решения задачи классификации;

2) упорядочивание предикторов $x_1^{**}, \dots, x_m^{**}$ по убыванию коэффициентов их относительной значимости. Предварительно для каждой пары сильно коррелирующих предикторов (коэффициент ранговой корреляции Спирмена более 0,8, и выполнен двусторонний тест значимости $p < 0,05$) из рассмотрения исключался менее значимый предиктор с целью уменьшения общей сложности конструируемых классифицирующих систем;

3) Определение оптимального набора предикторов посредством построения последовательности классифицирующих систем на основе инкрементальных (в порядке убывания коэффициентов значимости) наборов предикторов: $\{x_1^{**}\}; \{x_1^{**}, x_2^{**}\}; \dots; \{x_1^{**}, \dots, x_m^{**}\}$ и выборе набора предикторов, обеспечивающего максимальную точность решения задачи классификации: $x_1^{opt}, \dots, x_k^{opt}, k \leq m \leq n, \Delta_k^{**} = \max(\Delta_1^{**}, \dots, \Delta_m^{**})$ (табл. 1).

Результаты и их обсуждение

За сутки до приема радиойода зафиксировано следующее функциональное состояние ЩЖ по значению концентрации свободного тироксина сыворотки крови²:

- у 61% пациентов — гипертиреоз (36,1 (25,8; 57,14) пмоль/л),
- у 36% пациентов — эутиреоз (15,0 (12,6; 17,3) пмоль/л),
- у 3% пациентов — гипотиреоз (7,8 (5,9; 8,4) пмоль/л).

Исходы терапии на протяжении года представлены в табл. 2. В качестве критерия эффективности РИТ БГ рассматривались исходы терапии к 6-му ме-

² Референсные значения св. Т₄: 9,0–19,05 пмоль/л.

Таблица. 3. Коэффициенты значимости предикторов для группы больных с малым (25 мл и менее) объемом ЩЖ

Предиктор	Коэффициент значимости	Набор предикторов для классифицирующей системы	Точность
Доза ¹	0,284	Доза	0,635
V _{ЩЖ} ²	0,157	Доза, V _{ЩЖ}	0,814
З ³	0,091	Доза, V _{ЩЖ} , З	0,835
Возраст ⁴	0,063	Доза, V _{ЩЖ} , З, возраст	0,863
1 ⁵	0,031	Доза, V _{ЩЖ} , З, возраст, 1	0,849
Отм. ⁶	0,031	Доза, V _{ЩЖ} , З, возраст, 1, отм.	0,877
СТ ⁷	0,028	Доза, V _{ЩЖ} , З, возраст, 1, отм., СТ	0,894
длДТЗ ⁸	0,021	Доза, V _{ЩЖ} , З, возраст, 1, отм., СТ, длДТЗ	0,891
Пол ⁹	0,018	Доза, V _{ЩЖ} , З, возраст, 1, отм., СТ, длДТЗ, пол	0,926
Св. Т ₄ ¹⁰	0,014	Доза, V _{ЩЖ} , З, возраст, 1, отм., СТ, длДТЗ, пол, св. Т ₄	0,933
О ¹¹	0,010	Доза, V _{ЩЖ} , З, возраст, 1, отм., СТ, длДТЗ, пол, св. Т ₄ , О ¹²	0,954

Примечание. Здесь и в табл. 4:

¹ — лечебная активность (доза) ¹³¹I, МБк;

² — объем ЩЖ по данным УЗИ, мл;

³ — процент захвата тестовой дозы ¹³¹I через 24 ч;

⁴ — возраст пациента, годы;

⁵ — процент захвата тестовой дозы ¹³¹I через 2 ч;

⁶ — длительность отмены тиреостатика перед приемом лечебной дозы ¹³¹I, количество дней;

⁷ — доза метимазола накануне отмены препарата, мл;

⁸ — длительность ДТЗ, годы;

⁹ — пол пациента (0 — женщина, 1 — мужчина);

¹⁰ — концентрация св. Т₄ в сыворотке крови, пмоль/л;

¹¹ — наличие резекции ЩЖ в анамнезе (0 — отсутствие, 1 — наличие);

¹² — оптимальный набор факторов.

сяцу, что по преобладающему мнению является рациональным [16].

Отобранные по клиническим соображениям потенциальные предикторы для пациентов с объемом ЩЖ 25 мл и менее представлены в табл. 3, при объеме более 25 мл — в табл. 4. В выборке предикторов выявлены сильные корреляции между возрастом пациента и возрастом пациента при первой манифестации БГ ($r_n = 0,829$; $p = 0,000$), между процентами захвата тестовой дозы радиоiodа через 2 и 4 ч ($r = 0,949$; $p = 0,000$), а также через 4 и 24 ч ($r = 0,809$; $p = 0,000$) в группе больных с малым объемом ЩЖ. В группе больных с большим объемом ЩЖ сильно коррелируют возраст пациента и возраст пациента при первой манифестации БГ ($r = 0,838$; $p = 0,000$), а также процент захвата тестовой дозы РЙ через 2 и 4 ч ($r = 0,880$; $p = 0,000$). Это учтено при поиске наиболее информативных сочетаний предикторов.

Значения рассчитанных коэффициентов значимости предикторов для прогноза исходов РЙТ для обеих групп пациентов представлены в табл. 3, 4. (Оптимальные наборы предикторов, обеспечивающие максимальную точность решения задачи классификации, обозначены п/ж.)

Как видно из табл. 3, наибольшее влияние на исход РЙТ для рассматриваемой группы пациентов оказывают лечебная активность ¹³¹I, а также объем ЩЖ и процент захвата тестовой дозы ¹³¹I через 24 ч. Данный результат согласуется с набором предикторов, используемых в известных эмпирических формулах расчета эффективных доз ¹³¹I, в частности, Quimby-Marinelli. Дополнительный учет влияния других менее значимых предикторов в совокупности позволяет повысить точность с 83 до 95%. Для группы пациентов с большим объемом ЩЖ учет влияния всех значимых предикторов в совокупности также

Таблица 4. Коэффициенты значимости предикторов для группы больных с большим (более 25 мл) объемом ЩЖ

Предиктор	Коэффициент значимости	Набор предикторов для классифицирующей системы	Точность
Доза ¹	0,286	Доза	0,563
V _{ЩЖ} ²	0,072	Доза, V _{ЩЖ}	0,713
З ³	0,016	Доза, V _{ЩЖ} , 1, возраст, длДТЗ, св. Т ₄ , 3	0,836
Возраст ⁴	0,038	Доза, V _{ЩЖ} , 1, возраст	0,788
1 ⁵	0,044	Доза, V _{ЩЖ} , 1	0,741
Отм. ⁶	0,008	Доза, V _{ЩЖ} , 1, возраст, длДТЗ, св. Т ₄ , 3, СТ, О, отм.	0,902
СТ ⁷	0,013	Доза, V _{ЩЖ} , 1, возраст, длДТЗ, св. Т ₄ , 3, СТ	0,872
длДТЗ ⁸	0,033	Доза, V _{ЩЖ} , 1, возраст, длДТЗ	0,844
Пол ⁹	0,008	Доза, V _{ЩЖ} , 1, возраст, длДТЗ, св. Т ₄ , 3, СТ, О, отм., пол	0,863
Св. Т ₄ ¹⁰	0,016	Доза, V _{ЩЖ} , 1, возраст, длДТЗ, св. Т ₄	0,830
О ¹¹	0,010	Доза, V _{ЩЖ} , 1, возраст, длДТЗ, св. Т ₄ , 3, СТ, О	0,863

позволяет повысить точность решения задачи классификации с 74 до 90% (см. табл. 4).

Несомненным преимуществом представленного способа оценки влияния факторов на исходы РЙТ БГ являются возможность его интегрирования в расчетную схему назначения минимальной эффективной активности при высокой уверенности в положительном исходе к любому фиксированному сроку, а также универсальность: он может быть применен при решении любой задачи классификации.

Способ реализован авторами в рамках прикладного программного комплекса FKNOD (FuzzyKNOWledgeDiscovery).

Выводы

1. Выявлена совокупность клинических и лабораторных предикторов, оказывающих влияние на исходы РЙТ у пациентов с малым (25 мл и менее) и большим (25 мл и более) объемом ЩЖ, а также определены коэффициенты относительной значимости каждого предиктора для прогноза исхода РЙТ.

2. На основе выявленных информативных сочетаний предикторов создан способ, позволяющий с точностью не менее 90% определить минимально эффективную активность ¹³¹I для каждого пациента с БГ.

Список литературы

1. Ефимов А.С. Решение задачи кластеризации методом конкурентного обучения при неполных статистических данных // Вест. Нижегород. госун-та им. Н.И. Лобачевского. Информационные технологии. 2010. №1. С. 220–225.
2. Ефимов А.С. Гибридный иммунный алгоритм оптимизации нечетких систем TSK 0-порядка / Матер. конф. "Технологии Microsoft в теории и практике программирования – 2009". Н. Новгород: Нижегород. госун-та. 2009. С. 143–150.

3. Farrar J.J., Toft A.D. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: Current issues // Clin. Endocrinol. 1991. V. 35. P. 207–212.
4. Imseis R.E., Vanmiddlesworth L., Massie J.D. et al. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. V. 83. P. 685–687.
5. Reiners C., Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy // Eur. J. Nucl. Med. 2002. V. 29 (Suppl. 2). P. 471–478.
6. Andrade V.A., Gross J.L., Maia A.L. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86(8). P. 3488–3493.
7. Calegario J.U., de Freitas Gomes E. et al. One-year follow-up of Graves' disease treatment by four different protocols of radioiodine administration // Panminerva Med. 2000. V. 42(4). P. 241–245.
8. Sabri O., Zimny M., Schulz G. et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. V. 84(4). P. 1229–1233.
9. Nakazato N., Yoshida K., Mori K. et al. Antithyroid drugs inhibit radioiodine-induced increases in thyroid autoantibodies in hyperthyroid Graves' disease // Thyroid. 1999. V. 9(8). P. 775–779.
10. Sabri O., Schulz G., Zimny M. et al. Determination of factors affecting the therapeutic outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease // Nuklearmed. 1998. V. 37(3). P. 83–89.
11. Braga M., Walpert N., Burch H.B. et al. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial // Thyroid. 2002. V. 12(2). P. 135–139.
12. Allahabadia A., Daykin J., Sheppard M.C. et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86(8). P. 3611–3617.
13. Bakker S.C., Zanin D.E., Zweers E.J. Treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease or toxic multinodular goitre by

- radioiodine: over 80% cure retrospectively after one calculated dose // *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002. V. 28. P. 1837–1841.
14. Chiovato L., Fiore E., Vitti P. et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V. 83(1). P. 40–46.
15. Howarth D., Epstein M., Lan L. et al. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study // *Eur. J. Nucl. Med.* 2001. V. 28(10). P. 1489–1495.
16. Iagaru A., McDougall R. Treatment of thyrotoxicosis // *J. Nucl. Med.* 2007. V. 48(3). P. 379–389.
17. Kok S.W., Smit J.W., de Craen A.J. et al. Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study // *Nucl. Med. Commun.* 2000. V. 21(11). P. 1071–1078.
18. Turner J., Sadler W., Brownlie B. et al. Radioiodine therapy for Graves' disease: multivariate analysis of pretreatment parameters and early outcome // *Eur. J. Nucl. Med.* 1985. V. 11(6–7). P. 191–193.