

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИПРОТЕЗНЫХ ПЕРЕЛОМОВ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Малыгин Р.В., Сивков В.С., Цыбин А.В., Воронкевич И.А., Любчак В.В., Шубняков М.И.

ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: Alex_Tsybin@mail.ru

Эндопротезирование тазобедренного сустава при его травмах и заболеваниях является высокоэффективной хирургической методикой, позволяющей в сравнительно короткие сроки улучшить функцию конечности и купировать болевой синдром. Отмечен ежегодный количественный рост выполнения таких операций, что неизбежно приводит к увеличению различного рода осложнений, в том числе перипротезных переломов бедренной кости. Исторически сложилось, что выбор хирургической тактики при лечении перипротезных переломов бедренной кости основан на Ванкуверской классификации. В 2014 году Duncan с соавторами усовершенствовали и унифицировали классификацию перипротезных переломов, сделали её общей для верхней и нижней конечности (классификация UCS). Согласно классификации UCS тип А – перелом апофиза (бугристостей, бугорков) бедренной кости. Переломы типа В по классификации UCS локализируются в сегменте имплантации бедренного компонента эндопротеза и имеют подклассы соответственно Ванкуверской системе оценки. Перипротезный перелом В1 – перелом на фоне стабильного имплантата. Хирургическое лечение включает открытую репозицию и фиксацию с использованием пластин, серкляжей и винтов. Переломы типа В2 – при нестабильном имплантате остается состоятельная костная основа, и при таких повреждениях методом выбора является ревизионное эндопротезирование с заменой нестабильного компонента эндопротеза. Тип С таких переломов представляет собой повреждение бедренной кости дистальнее имплантата, которые могут лечиться по принципам АО. Тип переломов D – это так называемые межпротезные переломы, сложные случаи, требующие тщательного предоперационного планирования, оценку каждого имплантата в отдельности и в целом. Лечебная тактика может быть самой разнообразной – от консервативного лечения до сложных ревизионных операций, связанных с удалением эндопротезов, и зависит от стабильности имплантатов. В работе представлены общие принципы лечения перипротезных переломов бедренной кости на основе данных современной литературы и нашего опыта в зависимости от типа повреждений на основе универсальной классификации перипротезных переломов UCS.

Ключевые слова: перипротезный перелом, Ванкуверская классификация, имплантат, результаты эндопротезирования.

MODERN TRENDS IN MANAGEMENT OF PERIPROSTHETIC FRACTURES OF THE HIP

Maligin R.V., Sivkov V.S., Tsybin A.V., Voronkevich I. A., Lubchak V.V., Shubnyakov M.I.

Russian Vreden Institute, Saint-Petersburg, e-mail: Alex_Tsybin@mail.ru

Total hip arthroplasty is a highly effective surgical procedure which improves function and relieves pain in a relatively short time. An annual quantitative increase in the performance of such operations was noted, which inevitably leads to an increase in various kinds of complications, including periprosthetic fractures of the femur. Historically, the choice of surgical technics in the treatment of periprosthetic femoral fractures is based on the Vancouver classification. In 2014, Duncan et al improved and unified the classification of periprosthetic fractures, made it common for the upper and lower extremities (USC classification). According to the USC classification, type A is a fracture of the apophysis (tuberosities, tubercles) of the femur. Fractures of type B according to the USC classification are localized in the segment of implantation of the femoral component of the endoprosthesis and are subclassed according to the Vancouver assessment system. B1 – fracture with a stable implant. Surgical treatment includes open reposition and fixation using plates, cerclages and screws. Fractures of type B2 – with an unstable implant, a consistent bone base remains, and for such injuries, the method of choice is revision endoprosthesis with replacement of the unstable component of the endoprosthesis. Type C fractures are femoral injuries distal to the implant and can be treated according to AO principles. Fracture type D – the so-called inter-prosthetic fractures, complex cases requiring careful preoperative planning, evaluation of each implant individually and as a whole. Therapeutic tactics can be very diverse - from conservative treatment to complex revision operations related to the removal of endoprostheses and depends on the stability of the implants. The paper presents the general principles of treatment of periprosthetic femoral fractures based on the

Цель работы: на основании современной литературы по лечению перипротезных переломов бедренной кости при эндопротезировании тазобедренного сустава определить современные тенденции и выявить алгоритм выбора тактики в зависимости от типа повреждения.

Эндопротезирование тазобедренного сустава при его травмах и заболеваниях является высокоэффективной хирургической методикой, позволяющей в сравнительно короткие сроки улучшить функцию конечности и купировать болевой синдром. Отмечен ежегодный количественный рост выполнения таких операций, что неизбежно приводит к увеличению различного рода осложнений [1].

Перипротезные переломы бедра (ППБ) – тяжелое осложнение после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Частота интраоперационных ППБ варьирует от 0,1 до 27,8%, а послеоперационных - от 0,07 до 18%. ППБ чаще встречаются при использовании бесцементных компонентов как при первичном, так и при ревизионном эндопротезировании [2-6]. ППБ составляют примерно 6% случаев ревизии и являются третьей по частоте причиной ревизионного эндопротезирования после асептической нестабильности и инфекции [7]. Ожидается, что количество случаев ППБ возрастет к 2030 году в связи с увеличением ожидаемой продолжительности жизни населения [8].

Эти переломы могут быть сложными для определения тактики лечения и чаще всего встречаются у пожилых пациентов с остеопенией, у женщин и пациентов с травмами бедра после эндопротезирования.

Учитывая сложный характер лечения ППБ из-за сочетания перелома кости и наличия эндопротеза, многие факторы необходимо принимать во внимание при лечении, например пол, возраст, качество кости, топография перелома, предыдущие операции на тазобедренном суставе, стабильность имплантата и тип фиксации последнего.

Было проведено исследование, в котором анализировались причины перипротезных переломов бедра при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава [9]. В данном исследовании выявлено, что частота интраоперационных переломов бедренной кости составляла 12%. Частота переломов была в три раза выше при использовании бедренных компонентов с бесцементной фиксацией (19%), чем с цементной фиксацией (6%). Частота интраоперационных ППБ зависела от типа бесцементного бедренного компонента: для полностью покрытых компонентов – 20%, с проксимальной фиксацией – 19%, модульные

компоненты – 16%. Большинство ППБ происходило в момент имплантации бедренного компонента (35%), треть локализовалась в диафизе бедренной кости и 26% в зоне калькара. В данном исследовании также выявлен 281 случай послеоперационных ППБ. Не найдено достоверных различий в частоте послеоперационных ППБ для бедренных компонентов цементной и бесцементной фиксации. Установлено, что послеоперационные ППБ чаще встречаются у мужчин моложе 70 лет. А также отмечено, что при использовании бесцементных бедренных компонентов ППБ возникают в более короткие сроки после ревизионной операции, чем при использовании бедренных компонентов с цементной фиксацией.

По данным литературы, перипротезные переломы бедренной кости после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава являются наиболее частой причиной ранних ревизионных вмешательств.

По данным отчета Американского регистра эндопротезирования за 2017 год, 12,3% от общего числа ранних (в течение трех месяцев после первичного эндопротезирования) ревизионных операций эндопротезирования составляют вмешательства, связанные с перипротезными переломами бедренной кости. По данным Vozic с соавторами, на основе анализа национальной базы данных пациентов выявлено, что 6,2% от общего числа ревизий составляют операции, связанные с перипротезными переломами бедра [10].

Для системного подхода в выборе хирургической тактики лечения перипротезных переломов бедренной кости был предложен ряд соответствующих классификаций, наиболее ранней из которых является классификация Parrish и Jones, предложенная в 1964 году. Помимо классификации Parrish и Jones, также известны классификации Whitaker с соавторами, Vethea с соавторами, Johansson с соавторами, Mont и Maar [11].

Исторически сложилось, что выбор хирургической тактики при лечении перипротезных переломов бедренной кости был основан на Ванкуверской классификации. При переломах бедренной кости вблизи стабильно фиксированного бедренного компонента эндопротеза, как правило, выполняют металлоостеосинтез, а при нестабильности ножки эндопротеза общепринято ревизионное эндопротезирование с заменой нестабильных компонентов. Применение этого принципа демонстрирует хорошие результаты [12-15]. Однако данные литературы указывают на большую частоту неудач после проведения металлоостеосинтеза вокруг хорошо фиксированного бедренного компонента, в сравнении с ревизионным эндопротезированием, что подтверждено более высокими функциональными результатами эндопротезирования [16-19].

Очевидно, что замена бедренного компонента эндопротеза в таких случаях связана с более тяжёлой травмой бедренной кости и мягких тканей области тазобедренного сустава.

Помимо массивной травмы бедренной кости при наличии эндопротеза, как известно, существует ряд патологических состояний, при которых возникают остеолитические переломы бедренной кости, связанные с местной реакцией на продукты износа в парах трения и шунтированием нагрузки жёсткой ножкой бедренного компонента.

Бедренный компонент, заполняющий медуллярный канал бедренной кости, препятствует выполнению традиционного накостного и интрамедуллярного остеосинтеза. Для облегчения техники металлоостеосинтеза перипротезных переломов хирурги используют различные опции, позволяющие избежать контакта фиксаторов с ножкой эндопротеза, в том числе пластины особой конфигурации и дополняющие их кэйблы, ленты, скрепки, аллотрансплантаты и специальные дополнительные фиксирующие узлы, позволяющие вводить винты в обход ножки эндопротеза. Эволюция технологий включает в себя также то, что в настоящее время разрабатываются дополнения к общим принципам, указывающие на перспективность выбранных направлений хирургической тактики в зависимости от типа перелома на основании Ванкуверской классификации Дункана и Масри 1995 года [20] и обновленной унифицированной классификации всех перипротезных переломов – UCS, представленной в 2014 г. [21].

Ожидается стремительный рост частоты перипротезных переломов бедренной кости, так как ежегодно увеличивается количество операций эндопротезирования тазобедренного сустава, как первичного, так и ревизионного, на фоне увеличения общей продолжительности жизни в большинстве стран мира [9].

Согласно классификации UCS тип А – перелом апофиза бедренной кости. В случаях переломов проксимального отдела бедренной кости речь идёт об отрывах малого и большого вертелов. При повреждении малого вертела, как правило, применяется консервативное лечение, хирургическая тактика используется при переломах (отрывах) большого вертела, желательна в максимально короткие сроки.

Переломы типа В по классификации UCS локализуются в сегменте имплантации бедренного компонента эндопротеза и имеют подклассы соответственно Ванкуверской системе оценки.

В1 – перелом на фоне стабильного имплантата. Хирургическое лечение включает открытую репозицию и фиксацию с использованием пластин, серкляжей и винтов [13; 22-25]. Были предложены ряд оригинальных фиксаторов для хирургического лечения такого рода перипротезных переломов: пластина Dall-Miles, различные крючковидные пластины, система Cable-ready, пластины LCP, пластины VA-LCP и LAP, отдельно можно отметить отечественную разработку И.А. Воронкевича [26], которая с успехом применяется в нашем институте.

Переломы типа В2 – при нестабильном имплантате остается состоятельная костная основа, и при таких повреждениях методом выбора является ревизионное эндопротезирование с заменой нестабильного компонента эндопротеза [21; 27; 28]. Переломы типа В3 отличаются от типа В2 несостоятельностью костной основы, при которой может потребоваться сложная реконструкция, массивная аллокостная пластика и имплантация ревизионных систем, включая мегапротезы и модульные имплантаты [27-29].

Тип С переломов представляет собой повреждения бедренной кости дистальнее имплантата, которые могут лечиться по принципам АО [21].

Тип переломов D - так называемые межпротезные переломы, сложные случаи, требующие тщательного предоперационного планирования, оценку каждого имплантата в отдельности и в целом. Лечебная тактика может быть самой разнообразной – от консервативного лечения до сложных ревизионных операций, связанных с удалением эндопротезов, и зависит от стабильности имплантатов. Solarino с соавторами (2014) разделили переломы типа D на три подгруппы. Подгруппа А характеризуется межпротезным переломом при стабильных эндопротезах, подгруппа В – один протез стабильный, другой нестабильный, подгруппа С – оба эндопротеза нестабильны [30; 31].

Тип E перипротезных переломов характеризуется повреждением одной из двух костей, поддерживающих функционирование искусственного сустава. Лечебная тактика сходна с таковой при повреждениях D типа.

Тип F – переломы суставных поверхностей, которые не были заменены, но сочленяются с имплантатом (перелом края вертлужной впадины при однополюсном или биполярном эндопротезировании). Лечебная тактика зависит от степени смещения имплантата, и консервативное лечение в таких случаях является предпочтительным.

В настоящее время все чаще встречаются попытки использования фармакологической поддержки при лечении перипротезных переломов. Концепция основана на создании «биологической камеры» с целью стимулирования регенераторных процессов при переломе. Для стимуляции могут использоваться мезенхимальные стволовые клетки, скафолды и факторы роста. Помимо этого, для улучшения метаболизма в кости могут применяться антирезорбтивные и анаболические препараты. Однако результаты такого фармакологического сопровождения при лечении перипротезных переломов требуют анализа результатов для разработки точных показаний к применению и выявления возможных специфичных осложнений [32; 33].

Таким образом, опыт показал, что обновлённая классификация Duncan и Masri, которая претерпела усовершенствование в 2014 году и трансформировалась в наиболее современную систему оценки перипротезных переломов – классификацию UCS,

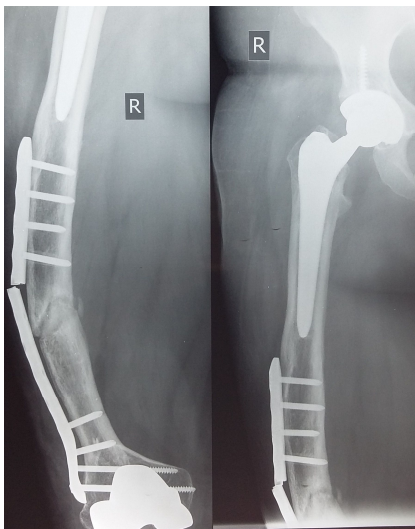
действительно является более совершенной, чем предыдущая версия. Накопленный мировой опыт эндопротезирования тазобедренного сустава, литературные данные по результатам лечения пациентов с перипротезными переломами бедренной кости и предлагаемые классификации позволяют сформулировать общие принципы лечебной тактики в зависимости от типа повреждений. Алгоритмы выбора хирургической тактики в целом определены и требуют анализа долгосрочных результатов для усовершенствования лечебной тактики с целью улучшения результатов первичного и ревизионного эндопротезирования.

Далее приводим наглядный клинический пример, демонстрирующий тяжесть такого осложнения, как перипротезный перелом бедренной кости.

Больная Т., 42 лет, проходила лечение в клинике РНИИТО им. Р.Р. Вредена.

Краткий анамнез заболевания. Пациентка в детстве перенесла многократные операции на правом тазобедренном суставе по поводу остеомиелита бедренной кости. В 2011 году по поводу коксартроза 3 ст. выполнено эндопротезирование правого тазобедренного сустава. В 2012 году по поводу гонартроза 3 ст. выполнено эндопротезирование правого коленного сустава, восстановительный период без особенностей. В 2015 году в результате бытовой травмы произошёл перипротезный (ТИП D подгруппа А, по UCS – межпротезный) перелом правой бедренной кости. Выполнен металлоостеосинтез перелома пластиной и винтами неуточненной модели. В 2016 году произошел повторный перелом правой бедренной кости в сочетании с переломом пластины (рис. 1), выполнено удаление металлоконструкций, реостеосинтез перелома перипротезной бедренной пластиной фирмы ZIMMER.

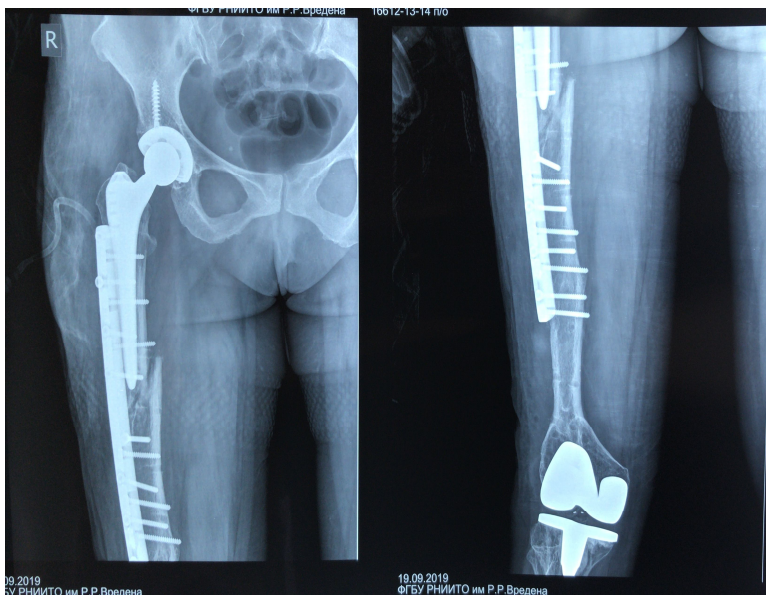
В 2019 году в результате бытовой травмы - повторный перелом (рефрактура) правой бедренной кости (рис. 2), выполнено удаление фиксаторов, остеосинтез бедренной кости перипротезной бедренной пластиной DC – авторской пластиной д.м.н. И.А. Воронкевича (рис. 3, 4).



1



2



3



4

Рис. 1. Перипротезный перелом тип D, подгруппа A (по классификации UCS) после повторного перелома бедренной кости и перелома пластины

Рис. 2. Повторный перипротезный перелом после реостеосинтеза перипротезной пластиной ZIMMER

Рис. 3. Послеоперационная рентгенограмма после реостеосинтеза рефрактуры перипротезной бедренной пластиной DC Воронкевича И.А. – прямая проекция

Рис. 4. Послеоперационная рентгенограмма после реостеосинтеза перипротезной бедренной пластиной DC Воронкевича И.А. - боковая проекция

Представленный случай демонстрирует возможные сложности в выборе хирургической тактики. По совокупности факторов выбор типа оперативного лечения в данном случае крайне ограничен, так как у пациентки стабильные эндопротезы тазобедренного и коленного сустава, ярко выраженные дегенеративные изменения диафиза

бедренной кости с наличием многоплоскостной деформации из-за трех последовательно случившихся переломов бедренной кости.

Приведенные в публикации данные указывают на актуальную проблему современного эндопротезирования тазобедренного сустава на международном уровне. Учитывая частоту встречаемости ППБ и представленный клинический пример, необходимо отметить, что, несмотря на усовершенствование классификаций и предлагаемые алгоритмы выбора хирургической тактики, проблема сохраняет свою актуальность. В последнее время появляются работы, демонстрирующие внедрение в ортопедическую практику клеточных технологий, современных биокompозитных материалов и 3D-инженерии, которые в перспективе, возможно, будут внедряться с целью расширения арсенала хирургов-ортопедов в лечении пациентов с перипротезными переломами бедренной кости.

Список литературы

1. Moreta J., Aguirre U., de Ugarte O.S. Functional and radiological outcome of periprosthetic femoral fractures after hip arthroplasty. *Injury*. 2015. V.46. P. 292-298.
2. Marsland D., Mears S.C. A review of periprosthetic femoral fractures associated with total hip arthroplasty. *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil.* 2012. V.3. P. 107-120.
3. Biggi F., Di Fabio S., D'Antimo C., Trevisani S. Periprosthetic fractures of the femur: the stability of the implant dictates the type of treatment. *J. Orthop. Traumatol.* 2010. V.11. P. 1-5. DOI:10.1007/s10195-010-0085-z.
4. Dubov A., Kim S.Y.R., Shah S., Schemitsch E.H., Zdero R., Bougherara H. The biomechanics of plate repair of periprosthetic femur fractures near the tip of a total hip implant: the effect of cable-screw position. *Proc. Inst. Mech. Eng. H. J. Eng. Med.* 2011. V.225. P. 857-865. DOI:10.1177/0954411911410642.
5. Fleischman A.N., Chen A.F. Periprosthetic fractures around the femoral stem: overcoming challenges and avoiding pitfalls. *Ann. Transl. Med.* 2015. V.3. P. 234. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.32.
6. Tsiridis E. *The Adult Hip - Master Case Series and Techniques*, Springer International Publishing, 2018. P. 791-816. DOI:10.1007/978-3-319-64177-5_39.
7. Marsland D., Mears S.C. A review of periprosthetic femoral fractures associated with total hip arthroplasty. *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil.* 2012. V.3. P. 107-120. DOI:10.1177/21514585124628702.
8. Della Valle C.J., Haidukewych G.J., Callaghan J.J. Periprosthetic fractures of the hip and knee: a problem on the rise but better solutions. *Instr. Course Lect.* 2010. V.59. P. 563-575.

9. Abdel M.P., Houdek M.T., Watts C.D., Lewallen D.G., Berry D.J. Epidemiology of periprosthetic femoral fractures in 5417 revision total hip arthroplasties. *Bone Joint J.* 2016. V.98-B. P. 468–474.
10. Bozic K.J., Kurtz S.M., Lau E., Ong K., Vail T.P., Berry D.J. The epidemiology of revision 216 total hip arthroplasty in the United States. *JBJS.* 2009. V.91(1). P. 128-133. DOI:10.2106/JBJS.H.00155.
11. Пивень И.М., Бердюгин К.А. Классификации перипротезных переломов бедренной кости (обзор литературы) // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24257> (дата обращения: 29.11.2019).
12. Lever J.P., Zdero R., Nousiainen M.T. The biomechanical analysis of three plating fixation systems for periprosthetic femoral fracture near the tip of a total hip arthroplasty. *J. Orthop. Surg. Res.* 2010. vol.5. P. 45.
13. Froberg L., Troelsen A., Brix M. Periprosthetic Vancouver type B1 and C fractures treated by locking-plate osteosynthesis: fracture union and reoperations in 60 consecutive fractures. *Acta Orthop.* 2012. V.83. P. 648-652.
14. Kim Y., Tanaka C., Tada H. Treatment of periprosthetic femoral fractures after femoral revision using a long stem. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015. V.16. P. 113.
15. Zhang Y., Fan X., Liu Y. Limited open reduction and double plates internal fixation for treatment of Vancouver type B1 periprosthetic femoral fracture after hip arthroplasty. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2013. V.27, P. 1428-1431.
16. Holder N., Papp S., Gofton W. Outcomes following surgical treatment of periprosthetic femur fractures: a single centre series. *Can. J. Surg.* 2014. V.57. P. 209-213.
17. Moloney G.B., Westrick E.R., Siska P.A. Treatment of periprosthetic femur fractures around a well-fixed hip arthroplasty implant: span the whole bone. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2014. V.134. P. 9-14.
18. Spina M., Rocca G., Canella A. Causes of failure in periprosthetic fractures of the hip at 1- to 14-year followup. *Injury.* 2014. V.45. P. 85-92.
19. Khashan M., Amar E., Drexler M. Superior outcome of strut allograft-augmented plate fixation for the treatment of periprosthetic fractures around a stable femoral stem. *Injury.* 2013. V.44. P. 1556-1560.
20. Duncan C.P., Masri B.A. Fractures of the femur after hip replacement. *Instr. Course Lect.* 1995. V.44. P. 293-304.
21. Duncan C.P., Haddad F.S. The Unified Classification system (UCS): improving our understanding of periprosthetic fractures. *Bone Joint J.* 2014. V.96-B. P. 713-716.

22. Hoffman M.F., Lotzien S., Schildhauer T.A. Outcome of periprosthetic femoral fractures following total hip replacement treated with polyaxial locking plate. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.*, 2017. V.27(1). P. 107-112.
23. Yeo I., Rhyiu K.H., Kim S.M. High union rates of locking compression plating with cortical strut allograft for type B1 periprosthetic femoral fractures. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2016. V.40. P. 2365-2371.
24. Matlovich N.F., Lanting B.A., Vasarhelti E.M. Outcomes of surgical management of supracondylar periprosthetic femur fractures. *The journal of arthroplasty*. 2017. V.32. P. 189-192.
25. Stoffel K., Sommer C., Kalampoki V. The influence of the operation technique and implant used in the treatment of periprosthetic hip and Interprosthetic femur fractures: a systematic literature review of 1571 cases. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 2016. V.136. P. 553-561.
26. Воронкевич И.А., Мамонтов В.Д., Малыгин Р.В. Пластина для остеосинтеза переломов эндопротезированной кости // Пат. РФ № 2261681. Заявитель и патентообладатель ФГУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена. 2005. Бюл .№ 28. № 2003125573, МПК7 А61 В 17 /58; заявлено 19.08.03; опубл. 10.10.05.
27. Munro J., Garbutz D.S., Masri B.A. Tapered fluted titanium stems in the management of Vancouver B2 and B3 periprosthetic femoral fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014. V.472. P. 590-598.
28. Neumann D., Thaler C., Dorn U. Management of Vancouver B2 and B3 femoral periprosthetic fractures using a modular cementless stem without allografting. *International Orthopaedics*, 2012. V.36. P. 1045-1050.
29. Rasouli M.R., Porat M.D., Hozack W.J. Proximal femoral replacement and allograft prosthesis composite in the treatment of periprosthetic fractures with significant proximal bone loss. *Orthopaedic Surgery*. 2012. V.4. P. 203-210.
30. Solarino G., Vicenti G., Moretti A. Interprosthetic femoral fractures. A challenge of treatment. A systematic review of the literature. *Injury. Int. J. Care Injured*. 2014. V.45. P. 362-368.
31. Platzer P., Schuster R., Luxl M. Management and outcome of interprosthetic femoral fractures. *Injury. Int. J. Care Injured*. 2012. V. 42. P. 1219- 1225.
32. Brandi M.L. Healing of the bones with anti-fracture drugs. *Expert Opin. Pharmacoter.* 2013. V.14(11). P. 1441-1447.
33. Vannucci L., Brandi M.L. Healing of the bones with anti-fracture drugs. *Expert Opin. Pharmacoter.* 2016. V.17. P. 2267-2272.