

Влияние модальности посттрансплантационного диализа на течение острого канальцевого некроза почечного трансплантата

**О.Н. Ветчинникова, Е.О. Щербакова, А.В. Ватазин,
М.В. Агальцов, А.Н. Курчатова**
Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М.Ф. Владимирского

The effect of hemo- and peritoneal dialysis on acute tubulonecrosis after kidney transplantation

**O.N. Vetchinnikova, E.O. Scherbakova, A.V. Vatazin,
M.V. Agalзов, A.N. Kurchatova**

Ключевые слова: острый канальцевый некроз, почечный трансплантат, гемодиализ, перитонеальный диализ.

Острый канальцевый некроз (ОКН) является одним из частых осложнений после трансплантации почки.

Целью данного исследования было изучение влияния двух режимов диализа на частоту и продолжительность ОКН у пациентов с почечным трансплантатом. Мы анализировали результаты лечения 134 больных (104 – получали лечение регулярным гемодиализом, 30 – перитонеальным диализом). ОКН наблюдался у 37 реципиентов (35,6%) на гемодиализе и у 10 (33,3%) – на перитонеальном диализе. Длительность олигурии составила 12 и 10 дней. Мы не выявили разницы в частоте и продолжительности ОКН у больных с почечным трансплантатом в зависимости от вида заместительной почечной терапии.

Однако больные на перитонеальном диализе лучше переносили послеоперационный период в связи с меньшими колебаниями АД, объема циркулирующей крови, клеточной и внеклеточной жидкости, концентрации электролитов, мочевины и креатинина в крови.

Acute tubular necrosis (ATN) is an often complication of kidney transplantation. The aim of this study was to compare the effect of two regimes of dialysis in patients after kidney transplantation on frequency and duration of ATN. We analyzed the results of treatment of 134 patients with renal grafts: 104 were treated with hemodialysis and 30 – with peritoneal dialysis.

ATN was observed in 37 (35,6%) patients on hemodialysis and in 10 (33,3%) – on peritoneal dialysis. The duration of oliguric period was about 12 and 10 days.

It has been found that there was no difference in duration and frequency of ATN between these two groups of recipients of renal grafts. But the patients on peritoneal dialysis tolerated the treatment better because the changes in AP, intra and extracellular fluids volume, concentration of urea, creatinine, electrolytes in blood were lower in the peritoneal dialysis group.

Посттрансплантационный острый канальцевый некроз (ОКН) относится к наиболее частым причинам отсроченной функции ренального трансплантата. Ишемические повреждения почечного трансплантата, возникающие в результате выраженных нарушений гемодинамики в агональном периоде донора, обуславливают отсутствие его начальной функции [1, 5].

Развитие посттрансплантационного ОКН является показанием к продолжению диализной терапии – гемодиализа (ГД) или перитонеального диализа (ПД),

если последний проводился больному перед аллотрансплантацией трупной почки (АТПП). О применении ПД в лечении острой почечной недостаточности (ОПН) известно давно. Преимущества и особенности выполнения методики ПД привлекали и привлекают внимание клиницистов и особенно педиатров, занимающихся проблемами интенсивной терапии [2, 6, 10]. Что же касается реципиентов с ОКН почечного трансплантата, то некоторые специалисты отдают предпочтение ГД, аргументируя свою точку зрения

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. б. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, отд. хронического гемодиализа
Телефон: 684-57-92 (р). Ветчинникова Ольга Николаевна

возможностью инфицирования диализного раствора или его истечения через послеоперационную рану [1].

Сообщения о влиянии посттрансплантационного диализа (ПД и ГД) на течение ОКН ренального трансплантата, эффективности и безопасности того или иного метода в лечении данного осложнения раннего посттрансплантационного периода единичны [3, 7, 9]. Так, группе бельгийских трансплантологов удалось доказать, что немедленное начало функционирования трансплантата выше, а необходимость посттрансплантационного диализа ниже у пациентов, находившихся на ПАПД, чем при лечении программным ГД, что, по их мнению, может влиять на долгосрочный исход функционирования почечного трансплантата. Однако не все исследователи разделяют подобную точку зрения [4].

Целью настоящего исследования явилось определение частоты развития ОКН почечного трансплантата и изучение характера влияния ГД и ПД на его течение.

Материал и методы исследования

В ретроспективное исследование были включены 134 больных терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), перенесших первичную АТПП в период с 1999 (когда была произведена первая трансплантация ПД-больному) по 2005 гг. У 104 больных первым и единственным методом заместительной почечной терапии был ГД, у 30 – ПД в режиме ПАПД. Больные с повторной АТПП при условии длительной успешной функции первичного трансплантата и пациенты, не получающие или получающие комбинированную диализную терапию, из исследования исключались. Возраст больных колебался от 17 до 60 лет (медиана 39). Большинство больных страдали хроническим гломерулонефритом (ХГН, 79,1%), реже – врожденной и наследственной нефропатией (ВНН, 8,2%), поликистозом почек (ПКП, 7,5%) и прочими нефропатиями (хронический пиелонефрит, подагрический нефрит, амилоидоз и др.) – 5,2%. Диагноз ОКН подтверждался результатами клинико-лабораторного обследования – устойчивым увеличением диуреза, уменьшением междиализного (при ГД) и межсуточного (при ПД) роста плазменной концентрации креатинина вплоть до нормализации последней. У 19 больных диагноз ОКН был подтвержден гистологически.

Всем больным определяли традиционные биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, электролиты, общий белок, альбумин и др.) и мочи (мочевина, креатинин) по общепринятым методикам на многоканальном автоматическом анализаторе. Состояние центральной гемодинамики и объем циркулирующей крови (ОЦК) исследовали методом импедансометрии и тетраполярной реографии с расчетом следующих показателей: ударного объема (УО) по формуле Kubicek [8], минутного объема кровотока (МОК) [МОК = УО × ЧСС, где ЧСС – частота сердечных сокращений], ударного индекса (УИ) [УИ = УО/S, где S – площадь тела], сердечного индекса (СИ) [СИ = МОК/S], общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Мониторинг АД выполнено осциллометрическим методом в течение 24–48 часов с интервалом измерения 15/30 минут день/ночь. Оценивались средние величины систолического (САД),

диастолического (ДАД) и среднегемодинамического (АД_{ср.}) [АД_{ср.} = (САД – ДАД)/3 + ДАД] АД.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «Biostat» и пакета статистических программ «Microsoft Excel» для «Windows». Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, данные с несимметричным распределением – в виде медианы и интерквартильного размаха. Различия между средними значениями для признаков с нормальным распределением оценивали по критерию Стьюдента; для признаков, распределение которых отлично от нормального, – по критерию Манна–Уитни. Для сравнения относительных величин применяли критерий χ^2 Пирсона. Для выявления связи между признаками рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При значениях $p < 0,05$ результаты считались статистически достоверными.

Результаты исследования

ОКН почечного трансплантата был диагностирован у 37 больных, получавших лечение ГД, и у 10 больных, находящихся на лечении ПАПД. Таким образом, частота посттрансплантационного ОКН ренального трансплантата оказалась практически одинаковой при обоих методах диализа и составила 35,6 и 33,3% соответственно. Клинико-лабораторная характеристика реципиентов с ОКН почечного трансплантата, получавших лечение ГД и ПАПД, представлена в табл. 1.

Группы больных не различались по полу и возрасту. Среди реципиентов ренального трансплантата с ОКН последнего преобладали больные ХГН, что соответствует структуре причин ХПН у больных, включенных в исследование. Длительность предшествующего лечения программным ГД колебалась от 1 до 96 мес. (медиана 23,5), ПАПД – от 2 до 40 мес. (медиана 32) ($p = 0,9$). Минимальный срок консервации донорской почки составил 10 часов, максимальный – 32 часа; он оказался одинаков у реципиентов, лечившихся ГД и ПАПД. Схемы иммуносупрессивной терапии у всех реципиентов почечного трансплантата были однотипными и включали три препарата (с добавлением низорала): преднизолон (P), циклоспорин А (CyA) и азатиоприн (Aza) до 2000 г.; преднизолон, циклоспорин и мифетил микофенолат (ММФ) начиная с 2000 г. Через сутки после АТПП все больные имели практически одинаковый уровень азотемии и сопоставимые электролитные нарушения. У больных, получавших ПАПД, чаще регистрировалась гипопротеин- и альбуминемия (у 5 из 10 больных), в то время как больные на ГД в подавляющем большинстве имели нормальный уровень общего белка и альбумина.

Динамика уровня мочевины, креатинина, калия и натрия в плазме крови у реципиентов почечного трансплантата на фоне продолжения диализной терапии представлена на рис. 1.

У больных, продолжавших ПД, уровень азотемии и электролитов оставался неизменным на всем протяжении олигоанурии. У больных, продолжавших ГД, определялись характерные для интермиттирующей терапии колебания: увеличение плазменной концентрации мочевины, креатинина и калия к началу очередного ГД и снижение этих показателей после процедуры и в

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика реципиентов с ОКН почечного трансплантата

Показатель	При лечении	
	ГД (n = 37)	ПД (n = 10)
Пол, муж./жен.	23/14	4/6
Возраст, лет	39,5 ± 8,4	31,4 ± 7,4
Заболевание почек		
– ХГН	26 (70,3%)	8 (80,0%)
– ВНН	3 (8,1%)	1 (100%)
– ПКП	5 (13,5%)	0
– прочие	3 (8,1%)	1 (10,0%)
Длительность диализа до АТПП, мес.	Медиана 23,5 (интерквартильный размах 12,7; 43,0)	Медиана 32,0 (интерквартильный размах 17,5; 36,7)
Консервация донорской почки, ч	Медиана 22 (интерквартильный размах 15; 25)	Медиана 22 (интерквартильный размах 21; 23)
Схема иммуносупрессии:		
– Р + СуА + Аза (низорал)	4 (10,8%)	1 (10,0%)
– Р + СуА + ММФ (низорал)	33 (89,2%)	9 (90,0%)
Концентрация в крови:		
– креатинина, ммоль/л	1,09 ± 0,02	0,97 ± 0,07
– мочевины, ммоль/л	32,0 ± 2,8	32,8 ± 4,5
– калия, ммоль/л	6,1 ± 0,2	5,8 ± 0,5
– альбумина, г/л	39,5 ± 0,5	33,1 ± 1,1*
– общего белка, г/л	74,8 ± 0,3	63,7 ± 2,4*
Диурез, мл/сут	107 ± 18	119 ± 27

Примечание. * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

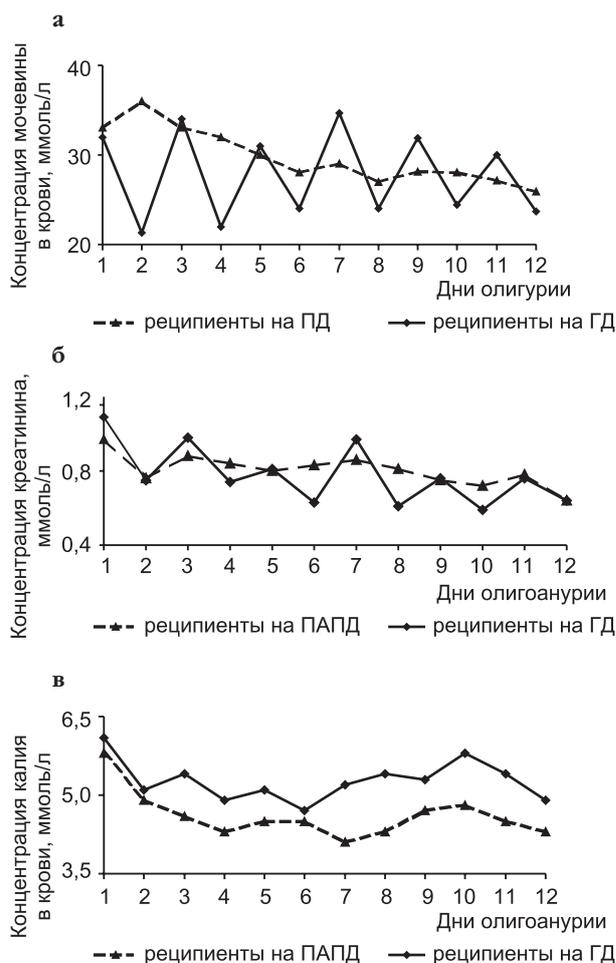


Рис. 1. Динамика концентрации мочевины (а), креатинина (б) и калия (в) в плазме крови у реципиентов с ОКН донорской почки, получавших лечение ПД и ГД

Таблица 2

Влияние процедуры ПД и ГД на показатели центральной гемодинамики у реципиентов с ОКН почечного трансплантата

Показатель	При проведении ПД				При проведении ГД		
	До введения раствора	После введения раствора	После 60 мин экспозиции	После удаления раствора	До начала процедуры	После начала процедуры	После процедуры
ЧСС, уд./мин	83 ± 7	85 ± 8	86 ± 9	84 ± 6	87 ± 9	92 ± 11	90 ± 13
АД _{ср.} , мм рт. ст.	108 ± 13	107 ± 15	109 ± 10	108 ± 12	105 ± 7	98 ± 9	103 ± 9
УО, мл	45,3 ± 8,0	49,7 ± 11,8	51,3 ± 13,2*	48,8 ± 12,1	48,5 ± 3,8	34,7 ± 2,7*	51,1 ± 2,3
УИ, мл/м ²	26,7 ± 3,2	27,8 ± 5,1	29,3 ± 4,7	28,1 ± 3,7	26,4 ± 2,1	19,8 ± 3,1*	29,2 ± 2,7
МОК, л	3,9 ± 0,7	4,2 ± 0,9	4,4 ± 0,6*	4,1 ± 0,8	4,3 ± 0,3	3,2 ± 0,5*	4,6 ± 0,7
СИ, л/мин/м ²	2,2 ± 0,5	2,4 ± 0,4	2,5 ± 0,4	2,3 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,2 ± 0,5*	2,8 ± 0,4
ОПСС, дин/см ⁵	1793 ± 189	1803 ± 157	1778 ± 172	1781 ± 153	1523 ± 132	1949 ± 141*	1493 ± 147

Примечание. * – различия достоверны по отношению к исходным показателям ($p < 0,05$).

течение первых суток. Аналогичная закономерность имела место и в отношении веса больного.

Результаты исследования состояния центральной гемодинамики, выполненного в процессе однократного обмена диализирующего раствора при ПД и 4-часового ГД, представлены в табл. 2.

Проведение ГД вызывало существенные изменения

состояния центральной гемодинамики. Включение экстракорпорального кровотока приводило к снижению всех показателей сердечной гемодинамики в среднем на 18,5–28,5% и повышению ОПСС на 28,0%. После окончания процедуры у большинства больных отмечалось некоторое увеличение или возвращение к исходным значениям МОК, УО, УИ и СИ; в среднем

прирост этих показателей составил 7; 5,4; 10,6 и 3,7% соответственно. Показатель ОПСС также возвращался к исходному уровню.

Проведение одного цикла ПД (введение, экспозиция и выведение диализирующего раствора из брюшной полости) с использованием среднеосмолярного раствора вызывало однонаправленные изменения большинства показателей центральной гемодинамики. Достоверное увеличение МОК, УО, УИ и СИ регистрировалось через 1 час после начала цикла; после его завершения эти показатели стремились к исходному уровню. Прирост МОК, УО, УИ, СИ составил в среднем 12,8; 13,2; 9,7; 13,6% и 5,1; 7,7; 5,2; 4,5% соответственно через 1 и 4 часа от начала цикла ПД. Показатель ОПСС на протяжении всего цикла ПД изменялся незначительно. Очень вероятно, что изменение состояния центральной гемодинамики при проведении ПД в определенной степени зависит от величины внутрибрюшного давления.

Влияние метода диализа на колебания систолического, диастолического и среднегемодинамического АД было продемонстрировано в ходе двухсуточного мониторинга АД у реципиентов, продолжавших ГД, и суточного мониторинга АД у реципиентов, получавших ПД. Типичные суточные кривые АД у этих больных представлены на рис. 2.

Проведение ГД у реципиентов ренального трансплантата, имеющих артериальную гипертензию (АГ), сопровождалось заметным снижением или нормализацией систолического, диастолического и среднегемодинамического АД к концу процедуры и в течение первых суток после нее. Через двое суток к началу следующего ГД, несмотря на гипотензивную терапию, регистрировалась четкая тенденция к усилению систолидиастолической АГ. Смена диализирующего раствора при выполнении ПД не оказывала влияния на уровень систолического, диастолического и среднегемодинамического АД. Суточный профиль АД у реципиентов почечного трансплантата, продолживших лечение ПАПД, в большинстве случаев имел монотонный характер.

Динамика ОЦК у реципиентов с ОКН почечного трансплантата в процессе одного обмена диализирующего раствора при ПД и процедуры ГД представлена на рис. 3.

У больных, получавших ПД, величина ультрафильт-

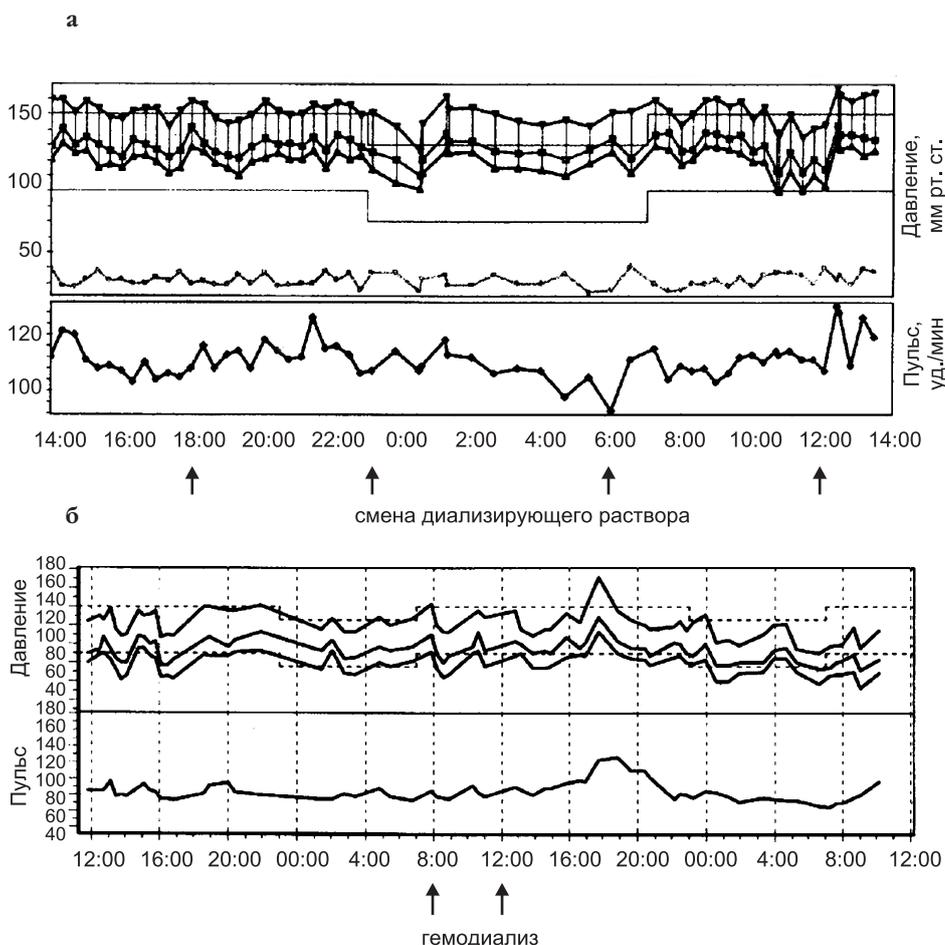


Рис. 2. Суточный профиль АД реципиента Ш. с ОКН почечного трансплантата на ПД (а) и двухсуточный профиль АД реципиента К. с ОКН почечного трансплантата на ГД (б)

трации и снижение ОЦК при одинаковой экспозиции диализирующего раствора в брюшной полости зависели от его осмолярности (при одинаковых транспортных характеристиках брюшины). При использовании низкоосмолярного раствора ОЦК к концу 4-го часа составлял в среднем 95,1% от исходного; при использовании среднеосмолярного раствора – в среднем 90,2% от исходного. Проведение ГД вызывало более значи-

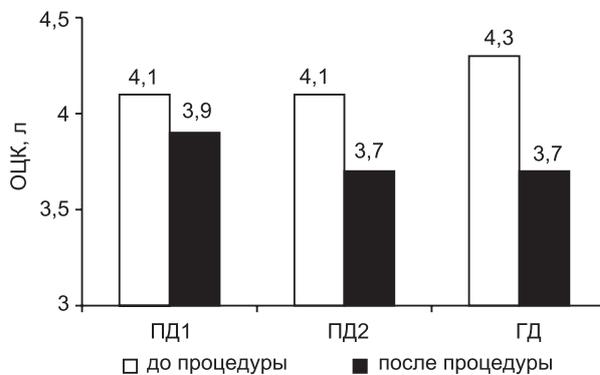


Рис. 3. Влияние одного цикла ПД (ПД1 – введение диализа с 1,36% глюкозы и ПД2 – введение диализа с 2,27% глюкозы) и ГД на ОЦК у реципиентов с ОКН почечного трансплантата

тельное снижение ОЦК – от 8,9 до 19,0%.

Частота и характер осложнений у реципиентов с ОКН почечного трансплантата, связанные с модальностью диализной терапии, были различными. Не было зарегистрировано ни одного осложнения (механического, инфекционного, со стороны перитонеального катетера), обусловленного особенностями методики ПД. Важной составляющей в ведении раннего посттрансплантационного периода у реципиентов с ОКН ренального трансплантата, продолжавших ПД, оказалась необходимость назначения им белковых препаратов – альбумина и донорской плазмы. Интенсификация диализной программы из-за преобладания процессов катаболизма за счет увеличения кратности обменов потребовалась одному больному. Адекватность ультрафильтрации регулировалась введением растворов различной осмолярности.

У больных, продолжавших ГД по поводу ОКН почечного трансплантата, доминировали интрадиализная артериальная гипо- и гипертензия (41,2%), требовавшие изменения режима ГД и проведения инфузионной и медикаментозной терапии. У 5 больных в первые дни олигурии вследствие нарастания катаболических процессов потребовалось ежедневное проведение ГД; в 4 случаях сложность проведения ГД была связана с опасностью возникновения геморрагического синдрома (язвенное желудочное кровотечение, тромбоцитопения).

Результаты лечения реципиентов с ОКН почечного трансплантата представлены в табл. 3.

Длительность олигурической стадии ОКН колебалась от 2 до 37 дней (медиана 12) у больных, получавших ГД, и от 3 до 14 дней (медиана 10) у больных на ПД. Нормализация уровня креатинина у реципиентов на ГД наступала минимально на 7-й и максимально на 57-й день (медиана 24); у реципиентов, продолжавших ПД, – минимально на 12-й день, максимально на 39-й день (медиана 17). Корреляционный анализ выявил прямую статистически достоверную зависимость между двумя этими показателями в обеих группах ($r =$

0,73, $p = 0,0001$ для ГД-больных и $r = 0,77$, $p = 0,04$ для ПД-больных). Сопоставление длительности олигурии и периода гиперкреатининемии установило четкую тенденцию к сокращению этих параметров у реципиентов с ОКН почечного трансплантата, получавших лечение ПД, по сравнению с больными, продолжившими ГД, однако в целом различия не достигли статистической значимости.

Частота характерных для раннего посттрансплантационного периода осложнений, развившихся у реципиентов с ОКН ренального трансплантата, оказалась одинаковой при использовании как ПД, так и ГД; 7 ГД-больных и 2 ПД-больных имели по два различных осложнения. Чаще и с одинаковой частотой диагностировались криз отторжения и лимфоцеле. Частота прочих осложнений также была сопоставимой. Длительность стационарного лечения после успешной АТПП колебалась от 36 до 155 дней (в среднем 61 ± 17 дней) у реципиентов, продолживших программный ГД, и от 52 до 109 дней (в среднем 70 ± 14 дней) у реципиентов с ОКН почечного трансплантата, продолживших лечение ПАПД ($p = 0,2$).

Удаление почечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде после разрешения ОКН вследствие необратимого криза отторжения было выполнено 3 больным: одному, получавшему ГД, и двум, получавшим посттрансплантационный ПД. Среди больных, перенесших ОКН почечного трансплантата, в эти же сроки умерли трое; двое больных (с функционирующим трансплантатом) получали лечение ГД и один (после трансплантатэктомии) – ПД.

Обсуждение результатов

Согласно нашим наблюдениям ОКН почечного трансплантата развивается с одинаковой частотой у больных, получавших лечение ПАПД, и у пациентов, находящихся на программном ГД. Тот факт, что причиной олигоанурии у этих реципиентов ренального трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде явился именно ОКН, подтверждается наличием достоверной связи между длительностью олигоанурии и периода гиперкреатининемии.

Модальность посттрансплантационного диализа, проводимого по поводу развития ОКН почечного трансплантата, оказывает различное влияние на состояние центральной, периферической гемодинамики и показателей гомеостаза.

Цикличность ГД сопровождается централизацией кровотока, нестабильностью течения АГ, резкими колебаниями внутрисосудистого объема, межклеточного и внутриклеточного пространств, быстрым падением осмотического давления крови вследствие снижения в ней концентрации осмотически ак-

Результаты лечения реципиентов с ОКН донорской почки

Таблица 3

Показатель	При лечении ГД	При лечении ПД
Длительность олигоанурии, дней	Медиана 12 (интерквартильный размах 7; 18)	Медиана 10 (интерквартильный размах 7; 13)
Нормализация плазменной концентрации креатинина, дней	Медиана 24 (интерквартильный размах 18; 31)	Медиана 17 (интерквартильный размах 14; 26)
Осложнения раннего посттрансплантационного периода:		
– всего	19 (51,4%)	5 (50,0%)
– острый криз отторжения	9 (24,3%)	3 (30,0%)
– лимфоцеле	5 (13,5%)	2 (20,0%)
– прочие (урологические, инфекционные, заболевания желудочно-кишечного тракта)	10 (27,0%)	3 (30,0%)
Длительность стационарного лечения, дней	61 ± 17	70 ± 14

тивного вещества – мочевины. В отличие от ГД при проведении посттрансплантационного ПД отсутствуют централизация кровообращения, эпизоды гиповолемии и артериальной гипотензии, что является важным фактором, благоприятно влияющим на течение ОКН почечного трансплантата. Прослеживается четкая тенденция (хотя и статистически недостоверная, возможно из-за малого количества наблюдений) к сокращению длительности периода олигоанурии и периода гиперкреатининемии у реципиентов ренального трансплантата, получавших лечение ПАПД в пре- и посттрансплантационном периодах. При этом длительность стационарного лечения в обеих группах больных оказалась одинаковой. Последняя, как известно, зависит не только от продолжительности ОКН почечного трансплантата, но и от присоединения других осложнений, а у ПД-больных – еще и от необходимости выполнения дополнительного оперативного вмешательства – удаления перитонеального катетера.

Таким образом, модальность предтрансплантационного диализа не оказывает влияния на частоту развития ОКН почечного трансплантата, а модальность посттрансплантационного диализа – на продолжительность его течения. ПД является эффективным и безопасным методом заместительной почечной терапии у реципиентов с ОКН почечного трансплантата, обеспечивающим в период олигоанурии постоянство состояния центральной и периферической гемодинамики и метаболического гомеостаза.

Литература

1. Амэнд ВДж., Винченчи Ф., Томланович СДж. Первые два месяца после трансплантации почки. В кн.: Руководство по трансплантации почки. Ред. Габриель М. Данович. Пер. с англ. под ред.

Я.Г. Мойсюка. Третье издание. Тверь: Триада, 2004: 192–213.

2. Зверев ДВ, Музуров АЛ, Пона АВ, Харламова ТЮ. Роль перитонеального диализа в лечении почечной недостаточности у детей. *Нефрология и диализ* 1999; 1: 12–20.

3. Казимиров ВГ, Бутрин СВ, Беков РР и соавт. Трансплантация почки у больных, находящихся на перитонеальном диализе. Сборник трудов XIII ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. СПб., 2004: 78–80.

4. Лемер Н. Современный подход к перитонеальному диализу. Сборник материалов международного нефрологического симпозиума «Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности». М., 1998: 68–74.

5. Трансплантология: Руководство. Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995.

6. Bellomo R, Ronco C. Acute renal failure in the intensive care unit: Which treatments is the best. *Renal intensive care: in acute continuous renal replacement therapies*. 1995; 2: 385–486.

7. Bleyer AJ, Burkart JM, Russell GB, Adams PL. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 154–159.

8. Kubicek WG, Kanegius JN, Patterson RP, et al. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace Med* 1996; 37: 1208–1212.

9. Lamiere N, Biesen WV, Vanholder R. Impact of peritoneal dialysis on patient and graft outcomes after kidney transplantation. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology. Peritoneal dialysis today*. Karger 2003; 140: 226–241.

10. Nolph KD, Sorkin MI. Peritoneal dialysis in acute renal failure. In: Brenner B.M., Lazarus J.M. *Acute renal failure*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1988: 809–838.