

# ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

УДК 616.61–008.6

Обзор

## ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

**М.Л. Чехонацкая** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии им. Н.Е. Штерна, профессор, доктор медицинских наук; **А.П. Аверьянов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, доктор медицинских наук; **И.А. Утц** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук; **М.Г. Великанова** — Клиническая больница им. С.Р. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая лабораторией радиоизотопной диагностики; **Д.А. Бобылев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии им. Н.Е. Штерна; **И.А. Чехонацкий** — ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедра урологии и хирургической андрологии, ординатор.

## RADIATION METHODS FOR EVALUATING RENAL FUNCTION IN CHILDREN (REVIEW)

**M. L. Chekhonatskaya** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Roentgen Diagnostics and Radiotherapy n.a. N. E. Shtern, Professor, Doctor of Medical Sciences; **A. P. Averianov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, Doctor of Medical Sciences; **I. A. Utts** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Children Diseases of Medical Faculty, Professor, Doctor of Medical Science; **M. G. Velikanova** — Clinical hospital n.a. S. R. Mirotvortcev, Head of Laboratory of Radioisotope Diagnostics; **D. A. Bobylev** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Roentgen Diagnostics and Radiotherapy n.a. N. E. Shtern, Assistant; **I. A. Chekhonatsky** — Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Department of Urology and Surgical Andrology, Ordinator.

Дата поступления — 22.05.2018 г.

Дата принятия в печать — 16.08.2018 г.

**Чехонацкая М.Л., Аверьянов А.П., Утц И.А., Великанова М.Г., Бобылев Д.А., Чехонацкий И.А.** Лучевые методы оценки функции почек у детей (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (3): 385–388.

Точная оценка почечной функции имеет решающее значение для адекватного дозирования медикаментов. Наиболее информативным маркером, отражающим функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Определение клиренса инулина — наиболее точный способ оценки СКФ у детей и взрослых. Вместе с тем метод является инвазивным, громоздким, детям младшего возраста требуется установка мочевого катетера. Методики радиоизотопной оценки СКФ могут решить эту проблему, однако все широко используемые радиоизотопы имеют способность к незначительному связыванию с белками плазмы, что приводит к занижению реальных значений.

**Ключевые слова:** радионуклидная диагностика, функция почек, дети.

**Chekhonatskaya ML, Averianov AP, Utts IA, Velikanova MG, Bobylev DA, Chekhonatsky IA.** Radiation methods for evaluating renal function in children (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (3): 385–388.

An accurate assessment of renal function is critical for adequate dosing of medications. The most informative marker reflecting the functional state of the kidneys is glomerular filtration rate (GFR). Determination of inulin clearance is the most accurate way to assess GFR in children and adults. In this case, the method is invasive, cumbersome, younger children require the installation of a urinary catheter. Techniques for radioisotope estimation of GFR can solve this problem, but all widely used radioisotopes have the ability to bind slightly to plasma proteins, which leads to an underestimation of real values.

**Key words:** radionuclide diagnostics, renal function, children.

Оценка функции почек важна для определения клинической тактики ведения как детей, так и подростков. В неонатальном периоде фармакокинетика и фармакодинамика некоторых препаратов, в частности цефтазидима и фамотидима, в значительной степени зависит от изменений в структуре нефрона в

процессе его развития [1–3]. Точное измерение функциональной способности почек важно для оценки экскреции медикаментов почками и в других возрастных категориях. Подходы к лечению заболеваний мочевой системы часто отличаются в зависимости от того, нарушена ли почечная функция или сохранена. Кроме того, в случаях нарушения почечной функции точная оценка функциональной способности почек важна для определения показаний к началу заместительной почечной терапии, трансплантации почки,

**Ответственный автор** — Чехонацкая Марина Леонидовна  
Тел.: +7 (8452) 273370  
E-mail: fax-1@yandex.ru

для оценки вмешательств и мониторинга функциональных изменений на протяжении всего периода лечения [4].

Для дозирования медикаментов более важным параметром, чем скорость клубочковой фильтрации (СКФ), является показатель тубулярной секреции [5]. Способность к тубулярной секреции не измеряется напрямую, а требует оценки как СКФ, так и почечного плазмотока [6]. При этом СКФ может быть неоправданно высокой из-за гломерулярной гиперfiltrации. Гломерулярная гиперfiltrация — явление, наблюдающееся при различных почечных и системных заболеваниях, однако ни одно определение гломерулярной гиперfiltrации так и не было согласовано [7]. Считается, что клубочковая гиперfiltrация может быть вызвана афферентной артериокапиллярной вазодилатацией (в частности, у детей с диабетом, у пациентов, соблюдающих высокобелковую диету) и/или эфферентной артериокапиллярной вазоконстрикцией вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к гломерулярной гипертензии [7]. Тем не менее анализ СКФ широко применяется для оценки функции почек [8].

Скорость клубочковой фильтрации почек не может быть определена напрямую. Самым распространенным считается клиренсовый метод. Клиренс вещества  $x$  ( $C_x$ ) рассчитывается следующим образом:

$$C_x = UxV/Px,$$

где  $V$  — объем мочи (мл/мин);  $U$  — концентрация вещества  $x$  в моче;  $P$  — концентрация вещества  $x$  в плазме крови.  $C_x$  измеряется в мл/мин.

В случае, когда вещество беспрепятственно проникает в клубочковый капилляр и не синтезируется, транспортируется и метаболизируется почкой, показатель клиренса вещества будет равен СКФ. Если вещество в стабильной концентрации в плазме крови физиологически инертно, свободно отфильтровывается в клубочке и не секретировано, не реабсорбируется, не синтезируется или не метаболизируется почкой, количество вещества, отфильтрованного в клубочке, становится равным количеству, выделяемому в мочу.

Наиболее точным способом измерения СКФ является оценка клиренса инулина. Еще в 1934 г. при изучении реабсорбции воды в почечных канальцах земноводных, Ричардс выяснил, что инулин — полисахарид (полимер фруктозы, полученный из «иерусалимского артишока», топинамбура) — свободно фильтруется через коллоидные мембраны, не абсорбируясь. Инулин — одна из немногих молекул, соответствующих требованиям идеального маркера клубочковой фильтрации, обладающая свойством исключительного выведения клубочковым клиренсом, без канальцевой секреции и внепочечной экскреции [9].

Предпочтительным считается метод, при котором болюсное введение продолжается постоянной инфузией и сопровождается анализом крови на 2, 3 и 4-й час после введения и сбором мочи по времени [10]. Детям младшего возраста необходимо введение катетера. Упростить исследование можно проведением лишь однократной болюсной инфузии без сбора мочи, однако в данном случае снижается точность диагностики, в особенности у детей отмечается более длительный период, чем у взрослых [11–14]. Расхождение значений клиренса инулина путем инфузии и болюсным введением составляет у детей в среднем 9мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [12]. Часто не учитывается также фармакокинетика инулина. Его необходимо вводить с постоянной скоростью в течение 30 с, с трехкратным или более взятием проб, в идеале на протяжении 240 мин. В связи с этим интерес представляют альтернативные методы оценки почечной функции, в частности радионуклидная диагностика и магнитно-резонансная томография.

Методы оценки СКФ с использованием радиоактивных изотопов применяются с 1970-х годов [15]. Главным преимуществом использования соединений, меченных радиоактивными изотопами, с характеристиками, аналогичными инулину, является их немедленная визуализация. Современные стандарты радиоизотопной диагностики предусматривают использование различных радиофармпрепаратов, которые соответствуют критериям маркера СКФ, т.е. показывают клиренс только клубочковой фильтрации без учета канальцевой секреции и внепочечной элиминации. Следует отметить, что часто применяемый йоталамат подвергается трубчатой секреции [16]. Наиболее широко используются однократные болюсно-инъекционные методики внутривенного введения радиофармпрепаратов. Так же как в случае использования инулина, необходимо избегать чрезмерного повреждения кровеносного сосуда при введении, поскольку это может привести к значительной переоценке значения СКФ [17]. После инъекции плазму необходимо брать из противоположной руки и концентрацию рассчитывать по времени. В современной радионуклидной диагностике используется ряд соединений (табл. 1).

Важно отметить, что существует расхождение до 10% в оценке СКФ методами радионуклидной диагностики по сравнению с инулином. Это связано с тем, что часть радиофармпрепарата связывается с белками плазмы крови [18, 19]. Кроме того, известно, что отрицательно заряженная клубочковая базальная мембрана ограничивает ультрафильтрацию 51Cr-этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТК) и 99Tc-диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (ДТПК) [20]. Как следствие, заболевания, затрагивающие метаболизм сывороточного альбумина и заряд

Таблица 1

## Используемые в детской практике радиофармпрепараты и контрастные вещества

Вещество	Где используется	Связывание с белками плазмы крови (in vitro)
51Cr-этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК)	Европа	12,15±0,59% [26]
99Tc-диэтиленetriаминпентауксусная кислота (ДТПК)	Северная Америка	10,99±0,68% [26]
125I-йоталамат	Европа и Северная Америка	9,55±0,66% [26]
Йогексол	Скандинавия, Северная Америка	2% [94]

Таблица 2

## Сравнение клиренса инулина с методами радионуклидной диагностики

Значение	Количество пациентов	Возраст	Метод	Коэффициент корреляции	Различия с инулином
Favre HR, 1968 [30]	20	15–73	Инулин и 51Cr-ЭДТК	0,992	от –19,7 до +17 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Odlind B, 1985 [16]	6 здоровых		Инулин и 125I-йоталамат	Не получено	+38%
Gaspari F, 1995 [31]	41	16–62	Инулин и йогексол	0,970a	от –15 до +12 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Medeiros FS, 2009 [32]	40 (трансплантация почки)	42±11	Инулин и 51Cr-ЭДТК	0,94	от +2,2 до 2,8 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Hernandez, 2010 [33]	51	14–76	Инулин и 99mTc-ДТПК	0,970	от –15 до +21 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Berg UB, 2011 [34] b	60	11±4,5	Инулин и йогексол	0,92	от +2 до 2,65 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>

Примечание: а — авторы использовали истинную двухкомпонентную модель; b — исследование только в детской возрастной группе.

мембраны, такие как нефротический синдром, могут также повлиять на точность оценки СКФ.

Большинство применяемых в радионуклидной оценке СКФ радиофармпрепаратов вводятся болюсно и однократно. Те же ограничения, которые применяются для инулина, применяются и к этим веществам. Обычно проводят не меньше трех проб, в том числе на 240-й минуте в случае низких значений СКФ, и позже. К сожалению, нет единого мирового стандарта методики проведения стандартизация среди большинства центров, часто для сокращения количества венопункций в детском возрасте проводится только две пробы. Так же как и при использовании инулиновых проб, большинство центров используют только однокомпонентные модели, а не более подходящие фармакокинетически двухкомпонентные нелинейные модели, что приводит к недостоверной оценке СКФ и ее переоценке [21]. У детей, находящихся на долговременном приеме диуретиков, отбор проб следует начинать раньше [22].

Конечно, радионуклидная диагностика связана с воздействием на организм пациента ионизирующего излучения. В случае применения 99mTc-ДТПК есть методики с использованием низких и высоких дозровок [23]. Хотя 69% радиоактивного изотопа у здоровых взрослых людей выводится через почки приблизительно за 1,73 ч, примерно 2–3% 99mTc-ДТПК у взрослых связывается с белками плазмы крови, а 4% остаются в различных тканях в течение 24 ч, что приводит к долгосрочному облучению всего тела [18]. Наличие радиационной нагрузки значительно ограничивает возможность проведения повторных исследований в течение короткого промежутка времени. В Европе в последние годы используется неонное низкоосмолярное контрастное вещество йогексол, являющийся хорошей альтернативой меченым радиоактивным изотопами, маркерам СКФ (см. табл. 1), тем более что он меньше связывается с белками плазмы крови.

Отсутствие стандартизации методик радионуклидной диагностики является достаточно актуальной проблемой. Помимо перечисленных вопросов, очевидна необходимость единого представления о месте инъекции для оценки повреждения кровеносного сосуда и методики контроля распределения и выведения радиофармпрепаратов, особенно у пациентов с нестабильной гемодинамикой. Стандартно для оценки СКФ используется метод Рассела [24], однако применение при нелинейном моделирова-

нии двухкомпонентной модели оценки увеличивает точность исследования. В клинической практике для оценки СКФ применяются два метода: широко используемый метод, описанный выше, в котором рассматривается скорость снижения концентрации радиофармпрепарата в образцах плазмы для определения клиренса, и более трудоемкий метод, когда клиренс определяется как в плазме крови, так и в пробах мочи. Несколько исследований показали, что точность первого метода оценки СКФ снижается в том случае, когда СКФ ниже 20–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [25, 26]. Данное ограничение отсутствует в случае оценки СКФ по второму методу в плазме и моче одновременно [27].

Проблема ограничения методик радиоизотопной диагностики СКФ актуальна в педиатрической практике, о чем свидетельствуют результаты нескольких исследований, в которых метод оценки СКФ по клиренсу инулина сравнивался с различными методиками радиоизотопных исследований (табл. 2). Ни одна из них не показала абсолютной корреляции. Лучший результат из всех радиофармпрепаратов продемонстрировал 51Cr-ЭДТК. Следует заметить, что в проведенных исследованиях принимало участие небольшое количество пациентов.

Имеются данные об использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) с динамическим отображением поглощения контрастного вещества с применением двухсекционной модели [28], однако есть необходимость в большем количестве клинических исследований для установления чувствительности этого метода к изменениям при прогрессировании почечной недостаточности. Помимо этого, для проведения данного исследования требуется введение контраста. Функциональная магнитно-резонансная томография позволяет осуществить неинвазивную оценку почечной функции без контрастного усиления; однако проведенные исследования показали, что исследование при помощи МРТ уровня оксигенации почечной крови было безуспешным, так как не удалось дифференцировать его у пациентов с различными стадиями ХПН [29-34]. В настоящий момент данную методику использовать слишком рано. Кроме того, применение контрастов на базе гадолиния тоже имеет ряд ограничений. У пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью гадолиний может вызывать нефрогенный системный фиброз (НСФ), характеризующийся фиброзом кожи и соединительной ткани, и иногда в процесс вовле-

каются внутренние органы, он развивается в течение нескольких дней или в течение нескольких недель и может быть фатальным. Пациентам с острой почечной патологией стоит предпочесть альтернативные методы исследования.

С учетом изложенного можно сделать следующие выводы. Изменения в индивидуальном развитии ребенка оказывают значительное влияние на использование любого соединения для измерения СКФ. Хотя все нефроны окончательно дифференцированы к моменту рождения ребенка, при рождении до возраста 1,5–2 года функционируют только юкстамедуллярные клубочки. Измерение клиренса инулина хоть и считается наиболее точным способом оценки СКФ, является инвазивной методикой и предусматривает использование экзогенного многокомпонентного соединения. Таким образом, неинвазивные методы измерения СКФ имеют важное значение.

Методики радионуклидной диагностики могут с достаточно высокой точностью показать значения СКФ, однако обладают рядом недостатков. В частности, иоталамат подвергается тубулярной секреции,  $^{51}\text{Cr}$  ЭДТК и  $^{99\text{Tc}}$  ДТПК связываются с белками плазмы крови, что приводит к занижению значений СКФ, а йогексол, обладая низкой завязываемостью с белками плазмы и не являясь радиоактивным веществом, тем не менее показывает большое расхождение с клиренсом инулина.

**Конфликт интересов** не заявляется.

**Авторский вклад:** написание статьи — М.Л. Чехонацкая, А.П. Аверьянов, И.А. Утц, Д.А. Бобылев, И.А. Чехонацкий, М.Г. Великанова; утверждение рукописи для публикации — М.Л. Чехонацкая.

### References (Литература)

- Filler GM. The challenges of assessing acute kidney injury in infants. *Kidney Int* 2011; 80: 567–8.
- Pedersen M, Karstoft K, Lodrup A, et al. Advantages and controversies in the era of intrarenal volumetry. *Am J Nephrol* 2011; 33 (Suppl 1): 40–45.
- Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, et al. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol* 1999; 16: 287–95.
- Bokenkamp A, Herget-Rosenthal S, Bokenkamp R. Cystatin C, kidney function and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1223–30.
- Beck M, Graf C, Ellenrieder B, et al. Long-term outcome of kidney function after twin-twin transfusion syndrome treated by intrauterine laser coagulation. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1657–9.
- Kort SA, Bouman AA, Blankenstein MA, et al. Cystatin C can be measured reliably in capillary blood samples. *Clin Chem* 2005; 51: 903–4.
- Bokenkamp A. Kidney function itself, and not cystatin C, is correlated with height and weight. *Kidney Int* 2005; 67: 777–8, author reply 778–9.
- Filler G, Browne R, Seikaly MG. Glomerular filtration rate as a putative 'surrogate end-point' for renal transplant clinical trials in children. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 18–24.
- Filler G, Huang SH, Yasin A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50 (12): 2081–91.
- Poge U, Gerhardt T, Bokenkamp A, et al. Time course of low molecular weight proteins in the early kidney transplantation period — influence of corticosteroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2858–63.
- Bokenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, et al. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta<sup>2</sup>-microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002; 48: 1123–6.
- Bokenkamp A, Herget-Rosenthal S. Urinary cystatin C as a marker of GFR? A word of caution. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1429.
- Bokenkamp A, Ozden N, Dieterich C, et al. Cystatin C and creatinine after successful kidney transplantation in children. *Clin Nephrol* 1999; 52: 371–6.
- Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Cystatin C — a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101: 875–81.
- Filler G, Sharma AP. How to monitor renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 393–401.
- Odland B, Hallgren R, Sohtell M, et al. Is  $^{125}\text{I}$  iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int* 1985; 27: 9–16.
- Bertholet-Thomas A, Ranchin B, King LA, et al. Post-diarrheal haemolytic uremic syndrome: when shall we consider it? Which follow-up? *Arch Pediatr* 2011; 18: 823–30.
- Rehling M, Nielsen LE, Marqvorsen J. Protein binding of  $^{99\text{Tc}}$ -DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 617–23.
- Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, et al. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of  $^{99\text{mTc}}$ -labelled diethylenetriaminepenta-acetate,  $^{51}\text{Cr}$ -labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci (Lond)* 1984; 66: 613–19.
- Peters AM. The kinetic basis of glomerular filtration rate measurement and new concepts of indexation to body size. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 137–49.
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629–37.
- Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2305–13.
- Assadi M, Eftekhari M, Hozhabrosadati M, et al. Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate: low and high-dose  $^{99\text{mTc}}$ -DTPA renography, predicted creatinine clearance method, and plasma sample method. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 1059–65.
- Russell CD, Bischoff PG, Kontzen FN, et al. Measurement of glomerular filtration rate: single injection plasma clearance method without urine collection. *J Nucl Med* 1985; 26: 1243–7.
- Itoh K. Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate:  $^{99\text{mTc}}$ -DTPA renography, predicted creatinine clearance method and plasma sample method. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 561–5.
- LaFrance ND, Drew HH, Walsler M. Radioisotopic measurement of glomerular filtration rate in severe chronic renal failure. *J Nucl Med* 1988; 29: 1927–30.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247–54.
- Tofts PS, Cutajar M, Mendichovszky IA, et al. Precise measurement of renal filtration and vascular parameters using a two-compartment model for dynamic contrast-enhanced MRI of the kidney gives realistic normal values. *Eur Radiol* 2012; 22: 1320–30.
- Michaely HJ, Metzger L, Haneder S, et al. Renal BOLD-MRI does not reflect renal function in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81: 684–9.
- Favre HR, Wing AJ. Simultaneous  $^{51}\text{Cr}$ -edetic acid, inulin, and endogenous creatinine clearances in 20 patients with renal disease. *Br Med J* 1968; 1: 84–6.
- Gaspari F, Perico N, Ruggenti P, et al. Plasma clearance of nonradioactive iothexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 257–63.
- Medeiros FS, Sapienza MT, Prado ES, et al. Validation of plasma clearance of  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int* 2009; 22: 323–31.
- Hernandez Ocampo J, Torres Rosales A, Rodriguez Castellanos F. Comparison of four methods for measuring glomerular filtration rate by inulin clearance in healthy individuals and patients with renal failure. *Nefrologia* 2010; 30: 324–30.
- Berg UB, Back R, Celsi G, et al. Comparison of plasma clearance of iothexol and urinary clearance of inulin for measurement of GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 55–61.