

Г. А. Шишко, Ю. А. Устинович, О. Я. Свирская, А. А. Устинович
**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-
СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**
НИИ ОМД МЗ РБ, БелМАПО, 7-я ГКБ г. Минска, БГМУ

Обсуждается ряд вопросов интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. Предложена собственная схема лечения детей с указанной патологией и результаты эффективности сурфактантной терапии.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром, новорожденный, сурфактант.

Some aspects of intensive care of neonates with severe respiratory distress-syndrome have been discussed. A new algorithm of intensive care is proposed. The results of own experience are discussed.

Key words: respiratory distress-syndrome, neonate, surfactant.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) представляет собой патологическое состояние, характерное для преждевременно рожденных детей. Развитие болезни обусловлено незрелостью легких, а именно неспособностью пневмоцитов II типа синтезировать и выделять в просвет альвеол в достаточном количестве сурфактант – липопротеидный комплекс. Высвобождаясь в просвет альвеол, сурфактант создает там тонкую пленку, снижающую силы поверхностного натяжения и, тем самым, поддерживает функциональную остаточную емкость легких, предотвращая альвеолярный коллапс [16, 17, 23].

До 24 недель гестации альвеолярно-капиллярный барьер не сформирован и не способен обеспечить газообмен. При рождении ребенка в сроке гестации 25-36 недель встает другая проблема. Количество и скорость синтеза сурфактанта оказываются недостаточными для поддержания легких ребенка в расправленном состоянии. То малое количество противоповерхностного фактора, которое имеется, быстро эвакуируется из легких вследствие мукоцилиарного клиренса, а запасов в депо нет из-за незрелости систем его синтеза [10, 11, 24].

Клинически наблюдается быстрое нарастание синдрома дыхательных расстройств вследствие прогрессирующего альвеолярного коллапса, снижения поверхности газообмена, дисбаланса вентиляционно-перфузионных отношений в легких. Нарастают гипоксемия, гиперкапния, приводящие к ацидозу. Гипоксия и ацидоз вызывают отек легочного интерстиция, при прогрессировании – альвеолярный отек, тормозят синтез сурфактанта, который вообще прекращается при рН крови ниже 7,15-7,20 [6, 8].

Схематически патогенез РДС представлен на рис. 1.



Рис. 1. Патогенез респираторного дистресс-синдрома у новорожденных детей

Указанные патогенетические моменты объясняют прогрессирующий характер течения заболевания. В такой ситуации раннее начало лечения призвано препятствовать процессу коллабироваия альвеол и обеспечить адекватный газообмен, остановить прогрессирование патологических изменений в легких и создать условия для скорейшего созревания системы синтеза сурфактанта.

Данные статистики свидетельствуют, что среди умерших на первом году жизни до 65% приходится на детей, родившихся недоношенными [14]. И среди выживших отмечается повышенная заболеваемость, функциональные нарушения органов и систем, снижение уровня физического и психического развития в последующем [3, 4, 8, 10, 21].

Анализ заболеваемости новорожденных РДС за последние 10 лет демонстрирует ее рост с 9 в 1982 году до 28 в 2001 году (на 1000 живорожденных), что подчеркивает актуальность проблемы.

Адекватность оказания комплексной медицинской помощи таким детям в периоде постнатальной адаптации определяет их выживаемость и отдаленный прогноз в плане физического и психического здоровья, что имеет большую социальную значимость [2, 3, 15].

Скорость внутриутробного развития легких и, в частности, созревания системы синтеза сурфактанта может меняться под воздействием различных факторов. Ряд веществ ускоряют созревание легких. Это глюкокортикостероиды, адренкортикотропный гормон, тироидные гормоны, героин, аминофиллин, γ -интерферон, цАМФ, эпидермальный фактор роста. Замедляют внутриутробное созревание легких инсулин, барбитураты, пролактин, тестостерон (мужской пол плода), гипергликемия.

Влияние ряда фармакологических средств на скорость созревания легких плода послужило основой для разработки мер по пренатальной профилактике РДС, которые достаточно успешно используются в настоящее время.

Пренатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома ускоряет созревание системы синтеза сурфактанта и является одним из эффективных методов снижения частоты и тяжести этого заболевания. Одним из наиболее распространенных методов пренатальной профилактики РДС является кортикостероидная терапия, стимулирующая синтез сурфактанта в легких плода. Дексаметазон вводят по 8 мг в/м – 2 инъекции с промежутком 12 часов или по 4 мг 2 раза в сутки в течение 2-3 дней.

Имеются побочные эффекты глюкокортикоидов: возможное угнетающее действие на рост легких и мозга плода, угнетение функции надпочечников плода и матери, повышенный риск развития инфекционных осложнений при преждевременном излитии околоплодных, риск отека легких у беременных женщин при одновременном применении β_2 -адреномиметиков, повышение уровня глюкозы в плазме как матери, так и плода. Применение кортикостероидов для пренатальной профилактики РДС ограничено в случаях тяжелого гестоза матери, недостаточности плаценты, преждевременном излитии околоплодных вод, сахарном диабете.

Одним из альтернативных препаратов является метаболит бромгексина – амброксола гидрохлорид (препарат «Мукосольван»). Это вещество хорошо проникает через плаценту, не обладает тератогенным эффектом и имеет низкую токсичность. Проведенные нами исследования показали, что использование амброксола гидрохлорида в качестве средства для антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома у недоношенных младенцев позволяет:

- оптимизировать клиническое течение респираторного дистресс-синдрома, что проявляется в значительном сокращении длительности ИВЛ, снижении степени тяжести СДР уже в момент рождения, уменьшении потребности в проведении искусственной вентиляции легких, снижении степени кислородозависимости, увеличении толерантности к энтеральной нагрузке, уменьшению длительности фототерапии, сокращении длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных;
- уменьшить степень тяжести внутриклеточной гипоксии, возникшей как результат респираторного дистресс-синдрома, а также раньше нормализовать параметры КОС у младенцев с РДС;
- снизить летальность у недоношенных детей от РДС.

«Мукосольван» вводится матери внутривенно капельно медленно (за 4 часа) в дозе 1000 мг в 250-500 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение трех дней подряд, но не более чем за 5 дней до родов. Повторное проведение курса возможно не ранее, чем через 14 дней [7].

Отсутствие адекватной профилактики РДС или несвоевременность ее проведения приводит к рождению ребенка с тяжелой патологией. Вынужденно используемые методы интенсивной терапии таких детей включают респираторную помощь в различных режимах, включая метод спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением (СДППД) и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), применение гемодинамически активных фармакологических препаратов, инфузионной терапии с целью парентерального обеспечения ребенка нутриентами и поддержания водного баланса. Данные методы сами по себе небезопасны и часто сопряжены с развитием ряда ятрогенных осложнений. Это не только синдром утечки воздуха и развитие бронхолегочной дисплазии, инфекционных осложнений, но и целый ряд метаболических расстройств, возникающих при неадекватном газообмене, некорректных скоростях инфузии глюкозы и кардиотонических препаратов [5, 20, 22]. А это во многом обуславливает дальнейшее состояние здоровья выживших детей, в том числе и их нервно-психическое развитие [1].

В 1980 году Fujiwara с коллегами предложил использовать для этиотропной терапии РДС препараты сурфактанта, вводимые в легкие ребенка. Это было своего рода революцией в лечении данной патологии. С тех пор заместительная терапия натуральными, синтетическими и полусинтетическими препаратами сурфактанта стала стандартом постнатальной профилактики и лечения РДС.

В отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных 7-й городской клинической больницы г. Минска, являющемся городским центром оказания помощи больным новорожденным в тяжелом состоянии, впервые в Республике Беларусь комплексная терапия с использованием препаратов экзогенного сурфактанта стала применяться с ноября 1997 года.

Опыт нашей работы продемонстрировал высокую эффективность применения препарата натурального сурфактанта - Альвеофакт® [12, 13, 19].

Препарат Альвеофакт® используется в виде эндотрахеальной интсилляции в дозе 1,2 мл/кг (50 мг/кг) в первые часы жизни с последующим индивидуальным подбором параметров ИВЛ, которые основываются на динамике клинической картины, газового состава крови и рентгенографических данных.

Пятилетний опыт сурфактантной терапии позволил разработать инструкцию по применению экзогенного сурфактанта и оценить эффективность сурфактантной терапии в целом.

Инструкция по применению препарата Альвеофакт®.

Показания:

Профилактика РДС. Недоношенные младенцы при сроке гестации менее 27-28 недель. Через 1-2 часа после родов.

1. Лечение РДС. Недоношенные новорожденные с признаками РДС (клинические проявления: оценка по шкале Сильверман более 7 баллов, рентгенологические проявления: «молочные легкие». Степень кислородозависимости более 40%). Через 1-4 часа после рождения.

2. Асфиксия новорожденных. Оценка по шкале Апгар менее 3 баллов. Как правило, недоношенные дети (срок гестации 32-34 недели), (клинические проявления: нестабильность АД, кислородозависимость более 40%, рентгенологически: «шоковое легкое»). Через 1-4 часа после родов.

3. Массивная мекониальная аспирация. После тщательной санации ТБД, если степень кислородозависимости более 65%. Через 1-12 часов после родов.

Противопоказания:

1. Множественные пороки развития.
2. Пороки развития несовместимые с жизнью.
3. Атрезия кишечника.
4. Тяжелая родовая травма ЦНС.
5. Гипотермия менее 360С.

Необходимые условия и оборудование:

1. Температура в родблоке 280С.
2. Место приема ребенка должно быть согрето до 39-400С.
3. Теплые сухие пеленки.
4. Радиантный источник тепла, матрас с подогревом.
5. Инкубатор, согретый до температуры 360С.
6. Обогрев и увлажнение воздушно-кислородной смеси.
7. Аппарат ИВЛ (Babylog 1NF, Stephan 300, Bear Cub 2001) готов к работе.
8. Пульсоксиметр, монитор ЧСС, СД.
9. Мобильный рентгенаппарат.
10. Возможность исследования артериальной крови (рН, PCO₂, PO₂) или транскутанный мониторинг.
11. Шприцы, катетеры.
12. Набор для катетеризации пупочных сосудов.

Техника введения:

1. Корректное стояние интубационной трубки (на 1 см выше бифуркации), правильный размер интубационной трубки.
2. Контрольное отсасывание из ТБД.
3. Препарат согреть до комнатной температуры, но не выше 300С (извлечь из холодильника за 20 минут до инсталляции).
4. После согревания флакона осторожно!!! Дважды перевернуть, не встряхивать.
5. В интубационную трубку ввести катетер на глубину, определяющую его выход из интубационной трубки на 1 см.
6. Положение больного на левом боку!!!
7. Ввести препарат в катетер болюсно в дозе 1,2 мл/кг, затем набрать в шприц воздух и ввести его в катетер, обеспечив полное попадание препарата в ТБД.
8. Ручным способом (мешок Penlon, Cardiff и т.п.) сделать 5 дыхательных движений и начать ИВЛ, время выхода не менее 0,5 секунды.
9. По возможности в течение 6-8 часов не проводить рутинного отсасывания из ТБД.
10. Постоянный мониторинг за газами крови. Не допускать гипероксии (PO₂ не более 60 ммHg, SaO₂ не более 95%, наилучший эффект если при FiO₂ 0,25 SaO₂ не более 95-96%).
11. При достижении стабилизации газов крови при FiO₂ 0,4 подобрать параметры ИВЛ (Pin, Tin, Tex, Flow) достаточные для конкретной ситуации.
12. Если в течение ближайших 4-6 часов состояние начнет ухудшаться, т.е. пациент будет требовать FiO₂ более 0,4 решить вопрос о повторном введении сурфактанта, на основании данных рентгенограммы и показателей газов крови.
13. Манипуляции проводить в строгих асептических условиях.

Наибольшая эффективность сурфактантной терапии была отмечена у детей с РДС без клинических проявлений инфицирования.

Параллельно со снижением летальности уменьшилась длительность искусственной вентиляции легких. Причем применение Альвеофакта позволило значительно смягчить как механические параметры ИВЛ, так и % кислорода, что призвано уменьшить риск развития бронхолегочной дисплазии. Недоношенные, получавшие Альвеофакт, требовали меньших параметров пикового давления на вдохе, положительного давления к концу выдоха, частоты дыхания и % кислорода во вдыхаемой смеси по сравнению с детьми без сурфактантной терапии (рис. 2, 3, 4).

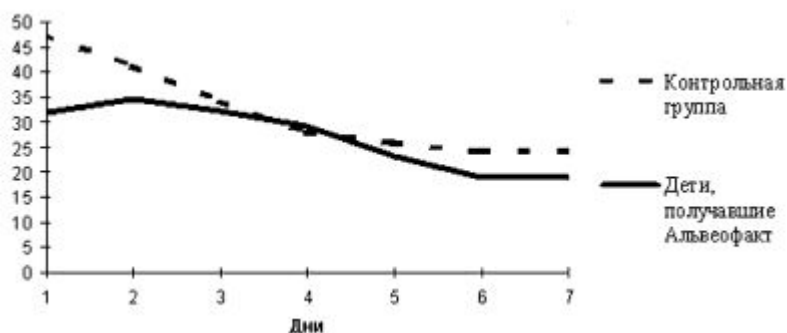


Рис.2 Динамика частоты дыхания при проведении ИВЛ на фоне сурфактантной терапии

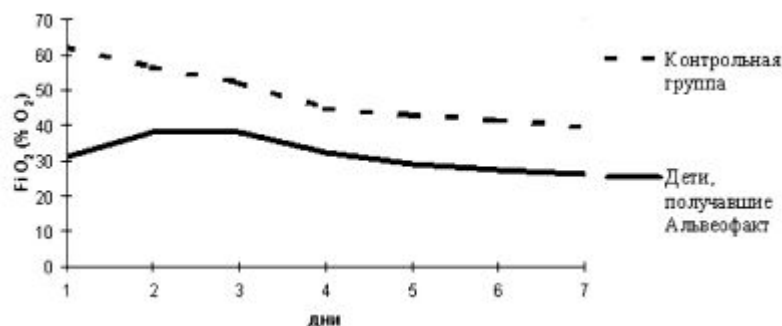


Рис.3 Динамика процента кислорода в дыхательной смеси при ИВЛ на фоне сурфактантной терапии

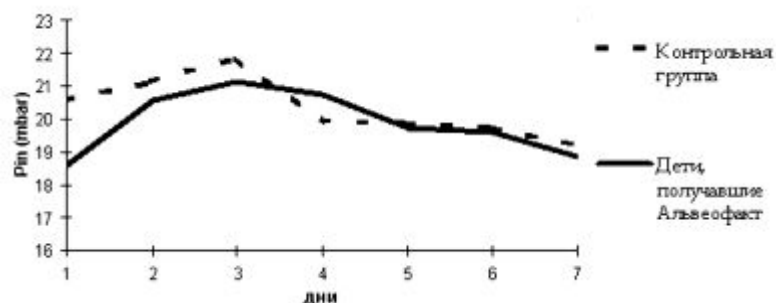


Рис.4 Динамика пикового давления при ИВЛ на фоне сурфактантной терапии
Применение сурфактантной терапии позволило увеличить выживаемость недоношенных новорожденных с тяжелой формой РДС – болезнью гиалиновых мембран (БГМ) (рис. 5).

Масса тела, грамм	Без Альвеофакта 11.1996 - 05.1997 гг.			С Альвеофактом 11.1997 - 06.2002 гг.		
	Всего	Умерло	Летальность	Всего	Умерло	Летальность
750 - 999	6	6	100%	34	18	52,98%
1000 - 1499	28	18	64,2%	88	28	31,8%
1500 - 2000	36	14	38,8%	70	10	14,2%
Свыше 2000	45	22	48,8%	51	7	13,7%

Алг. 5. Влияние применения Альвеофакта на выживаемость новорожденных с БГМ в ОИР 7-й клинической больницы г. Минска

Применение препарата Альвеофакт у детей с массой тела более 1500 грамм с сочетанной патологией (то есть РДС и врожденная пневмония) также способствовало снижению летальности - почти в 2 раза.

Важнейшим фрагментом интенсивной терапии РДС, в сочетании ИВЛ, является инфузионная терапия. При некорректном ее проведении могут развиваться тяжелые судороги, отек мозга и легких, падение или, наоборот, нарастание уровня калия и натрия, гипо- и гипергликемия. Из этого следует, что одной из главных задач инфузионной терапии является поддержание нормального водно-электролитного баланса.

Потребность новорожденных детей в жидкости в первые сутки колеблется в широких пределах – от 40 до 120 мл/кг/сут. Столь разноречивые данные связаны с незрелостью выделительной системы и неодинаковой интенсивностью потери воды через кожу, зависящей от характеристик окружающей среды (влажность, температура, скорость потока воздуха, фототерапия и др.) и интенсивности кровоснабжения кожи как неприоритарного органа. Отсюда следует, что расчеты инфузионной терапии не могут претендовать на исключительную точность, а оптимальность программы инфузии должна определяться результатами клинико-биохимического и функционального мониторинга.

Программа мониторинга.

1. Контроль массы тела. Взвешивание проводится 2-3 раза в сутки, общая потеря массы тела в ранний неонатальный период для недоношенных детей должна находиться в пределах 5-15% при суточной потере 1,5-2%. Положительная динамика массы тела опасна, поскольку может сопровождаться нарастанием отека легких и мозга.

2. Контроль почасового диуреза. Необходимо уже к 10-12 часам жизни добиться у ребенка диуреза. Минимальный уровень почасового диуреза составляет 1 мл/кг/час. При положительной динамике массы тела и диурезе менее 1 мл/кг/час скорость инфузии необходимо уменьшить.

3. Исследование удельного веса мочи. Превышение удельного веса более 1,015 свидетельствует о дегидратации.

4. Контроль артериального давления, числа дыханий и сердцебиений. При любой нестабильности гемодинамики имеется опасность перегрузки.

5. Контроль содержания в крови глюкозы, белка, натрия, кальция, мочевины. Необходимо удовлетворить суточную потребность в электролитах, при дефиците показана коррекция. Вследствие высокого риска гиперкалиемии при гипоксии в 1-2-е сутки жизни введение препаратов калия следует проводить осторожно, под контролем.

6. Контроль pO₂, pH, pCO₂, SaO₂.

Одной из задач инфузионной терапии является обеспечение новорожденного энергетическими субстратами и профилактика гипогликемии. В то же время доказано, что гипоксические состояния нарушают процессы утилизации глюкозы и могут сопровождаться развитием гипергликемии [[18]]. На фоне гипергликемии возникает гиперосмолярное состояние, глюкозурия, увеличивается частота внутрижелудочковых кровоизлияний. Гипергликемия повышает риск сепсиса у новорожденных.

Наибольшее влияние на развитие гиперосмолярного состояния гипергликемия оказывает при гипернатриемии или повышенном уровне мочевины, что определяют по формуле Mansberger: осмолярность (мосм/л) = $1,9Na^+ + C$ мочевины + C глюкозы, где Na^+ - концентрация натрия в плазме (ммоль/л), C мочевины – концентрация мочевины в плазме (ммоль/л), C глюкозы – концентрация глюкозы в плазме (ммоль/л). Осмолярность плазмы в норме колеблется от 270 до 300 мосм/л.

Для новорожденных с малой массой почечный порог, определяющий глюкозурию, соответствует уровню глюкозы в плазме 8,3 ммоль/л. Иногда, особенно у глубоко недоношенных детей глюкозурия отмечается при концентрации глюкозы в плазме 5,5 ммоль/л. Всякое дальнейшее повышение уровня глюкозы усиливает глюкозурию и связанные с этим патологические механизмы, ведет к прогрессированию полиорганной дисфункции.

Вышеуказанное требует от практического врача индивидуального подбора правильной скорости инфузии растворов глюкозы во избежание серьезных осложнений. Начальная скорость инфузии глюкозы не должна превышать 4-6 мг/кг/мин (0,24-0,36 г/кг/час). При адекватной переносимости в дальнейшем скорость подачи глюкозы может быть увеличена на 0,5-1,0 мг/кг/мин (0,03-0,06 г/кг/час) ежедневно для того, чтобы обеспечить толерантность к глюкозе и достигнуть оптимального энергетического обеспечения.

Таким образом, эффективность интенсивной терапии РДС у недоношенных новорожденных зависит от целого ряда факторов. Комплексное решение совокупности медицинских проблем при условии полноценного тщательного мониторинга проводимой терапии позволяет сделать курабельность РДС достижимой и избежать ряда ятрогенных осложнений.

Литература

1. Аверьянов П.Ф. Нарушения мозгового кровообращения у новорожденных // Неотложные состояния у детей: Материалы шестого конгр. педиатров России.- М., 2000.- С. 28-29.
2. Антонов А.Г., Яцык Г.В. Пути снижения неонатальных потерь // Неотложные состояния у детей: Материалы шестого конгр. педиатров России.- М., 2000.- С. 1-3.
3. Баранова Ю.В., Свирская О.Я., Устинович Ю.А. Нервно-психическое развитие детей, родившихся недоношенными. // Немедикаментозные методы лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Сб. науч.-практ. материалов / Под общ. ред. К.И. Малевича – Мн.: БелМАПО, 2000.- с. 52-54.

4. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. Организационные аспекты в деятельности неонатальной службы // Неотложные состояния у детей: Материалы шестого конгр. педиатров России.- М., 2000.- С. 81-82.
5. Евсеев С.Ф., Кутявин А.А., Столович М.Н. Факторы риска развития бронхолегочной дисплазии при искусственной вентиляции легких у новорожденных // Неотложные состояния у детей: Материалы шестого конгр. педиатров России.- М., 2000.- С. 107.
6. Емельянова А.С., Логвинова И.И., Кузнецова В.С. Пути снижения неонатальной смертности детей с экстремально низкой массой тела при рождении // Неотложные состояния у детей: Материалы шестого конгр. педиатров России.- М., 2000.- С. 107-108.
7. Инструкция по интенсивной терапии гипоксических состояний у новорожденных. Шишко Г.А. Мамонтова М.В. ...Устинович Ю.А. // Метод. Рек. МЗ.РБ,- 2002.- 56 с.
8. Метод спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением в терапии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, О.Я. Свирская, А.А. Устинович. // Здоровоохранение.- 1998.- № 11.- С. 45-47.
9. Михальсон В.А. Современные тенденции и технологии развития интенсивной терапии и анестезии в педиатрической практике // Неотложные состояния у детей: Материалы шестого конгр. педиатров России.- М., 2000.- С. 16-17.
10. Новожилов В.А., Ионушене С.В., Подкаменев А.В. О патогенезе и лечении язвенно-некротического энтероколита новорожденных детей // Неотложные состояния у детей: Материалы шестого конгр. педиатров России.- М., 2000.- С. 213.
11. Опи Л.Х. Обмен веществ и энергии в миокарде // Физиология и патология сердца: В 2 т.: Пер. с англ. / Под ред. Н. Сперелакиса.- М.: Медицина, 1990.- Т.2.-с.7-63.
12. Первый опыт применения препарата «Альвеофакт» в Республике Беларусь / Г.А. Шишко, С.П. Горетая, Ю.А. Устинович и др. // Актуальные проблемы детской аллергологии и гастроэнтерологии: Материалы республиканского семинара (24-25 ноября 1998г.).- Минск, 1998.- с. 62.
13. Применение Альвеофакта в интенсивной терапии и реанимации новорожденных: первые шаги, успехи и проблемы. / Г.А. Шишко, О.Я. Свирская, Ю.А. Устинович и др. // Новые технологии в современной медицине: Сб. науч. работ.- Минск: Белорусский центр науч. мед. информации, 1999.- с. 204-208.
14. Принципы лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Н.Н. Володин, М.С. Ефимов, Д.Н. Дегтярев и др. // Рос. педиатр. журн.- 1998.- №2.- С. 29-35.
15. Реанимация и интенсивная терапия детей, родившихся в асфиксии: Метод. рекомендации / Г.А. Шишко, М.В. Мамонтова, Н.С. Богданович, ...Ю.А. Устинович и др. // НИИ ОМД МЗ РБ, БелГИУВ.- Минск, 1998.- 47 с.
16. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных: Метод. Рекомендации / Сост.: В.К. Зубович, А.К. Устинович, Г.А. Шишко и др.- Минск, 1993.- 44с.
17. Сучкова В.Н., Вьяскова М.Г. Респираторные расстройства у недоношенных новорожденных: Обзор // Пульмонология.- 1995.-№2.- С. 79-83.

18. Устинович Ю.А. Влияние методов интенсивной терапии на клинико-метаболические аспекты течения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. // Автореферат дис. канд. мед. наук.- Минск, 2000.- 19 с.
19. Устинович Ю.А., Солошкин Д.А. Эффективность сурфактантной терапии у новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом в зависимости от степени тяжести перенесенной асфиксии. // Здоровье детей Беларуси: Сборник материалов VII съезда педиатров Республики Беларусь.- Минск, 1999.- с. 187-188.
20. Филиппкин М.А., Никитина Н.Н., Байдин П.С. Ранняя рентгенологическая диагностика синдрома утечки воздуха из легких у новорожденных с болезнью гиалиновых мембран, как один из путей снижения ранней детской смертности // Неотложные состояния у детей: Материалы шестого конгр. педиатров России.- М., 2000.- С. 295.
21. Формирование групп риска по иммунной недостаточности у детей в регионе Западной Сибири / Р.В. Петров, Э.А. Кошуба, И.В. Орадовская и др. // Иммунология.- 1991.- №5.- С. 62-65.
22. Шишко Г.А., Устинович А.К. Ошибки и осложнения при интенсивной терапии и реанимации новорожденных // Здоровоохранение. Беларуси.- 1994.- №4.- С. 35-38.
23. Thorkelsson T., Dagbjartsson A. Respiratory disorders of the neonate // Textbook of perinatal medicine: a comprehensive guide to modern clinical perinatology / Ed. by A. Kurjak.- London etc.: The Parthenon Publishing Group.- 1998.- P. 42-52.
24. Verma R.P. Respiratory distress syndrome of the newborn infant // Obstet-Gynecol-Surv.- 1995.- Vol. 50, N 7.- P. 542-555.