

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА
Терапии ИПО

Рецензия <проф. ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны> на реферат ординатора 2-ого года обучения специальности Терапия <Мальцевой Анны Николаевны> по теме: < Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа >.

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора 2-ого года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	-
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата: 5.04.19

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Реферат на тему: Синдром множественной эндокринной неоплазии 1
типа**

Выполнила: ординатор 2-го года
кафедры терапии ИПО
Мальцева А.Н.

Красноярск 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Актуальность.....	3
Этиология и патогенез.....	3
Клиническая картина.....	3
Диагностика.....	4
Лечение.....	7
Список использованной литературы.....	13

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН 1 типа, синдром Вермера) – группа гетерогенных наследственных заболеваний, в основе патогенеза которого лежит гиперплазия или опухолевая трансформация нескольких эндокринных желез. МЭН 1 отличается вариабельностью сочетания различных клинических проявлений, в литературе описано более 20 различных комбинаций эндокринных и метаболических нарушений в рамках синдрома.

Проблема множественной эндокринной неоплазии до настоящего времени недостаточно изучена, и с ней практикующие врачи знакомы мало. В последнее время в связи с созданием более совершенных методов топической диагностики число больных с эндокринными опухолями поджелудочной железы значительно возросло. В последние годы к этой патологии приковано внимание не только эндокринологов, онкологов, хирургов, но и клиницистов, генетиков, морфологов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

МЭН - симптомокомплекс, обусловленный наличием опухолей или гиперплазий в двух эндокринных органах и более.

В зависимости от генетической основы заболевания и сочетания поражений внутренних органов различают несколько вариантов синдромов МЭН (табл. 1).

Таблица 1. Виды синдромов множественных эндокринных неоплазий

Название синдрома	Основные виды опухолей	Ген, ответственный за формирование синдрома
Синдром МЭН 1-го типа	Паратиррома НЭО поджелудочной железы Опухоль аденогипофиза	11q13 <i>MEN1</i>
Синдром МЭН типа 2А	МРЩЖ Феохромоцитома Паратиррома	10cen-10q11.2 <i>RET</i>
Синдром МЭН типа 2В (или 3-го типа)	МРЩЖ Феохромоцитома Другие ассоциированные аномалии	
Синдром МЭН 4-го типа	Паратиррома Опухоль аденогипофиза Опухоли репродуктивных органов Опухоли почек и надпочечников (?)	12p13 <i>CDKN1B</i>

Впервые МЭН ПА описал в 1961 г. американский врач Сиппл (Sipple) как сочетание медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы. В 1968 г. Стейнер (Steiner) с соавторами опубликовали работу, в которой назвали комбинацию ФХ, МРЩЖ и паращитовидной железы “множественной эндокринной

неоплазией 2^я; тогда же авторы выделили синдром Вермера (МЭН I) и синдром Сиппла (МЭН II). В 1974 г. Сайзмор (Sizemore) и соавторы пришли к выводу, что множественная эндокринная неоплазия II типа включает в себя две клинические формы: МЭН IА — пациенты с заболеванием паращитовидной железы и нормальным (стандартным) внешним видом; МЭН IВ — без заболевания паращитовидной железы, но с различными мезодермальными аномалиями и невромами слизистых оболочек.

В 1985 г. был открыт протоонкоген *RET* (REarranged during Transfection) и началось активное изучение его роли в онкогенезе. В 1993 г. было проведено картирование локусов МЭН II в небольшом интервале на 10q11.2 хромосоме и идентифицирована миссенс-мутация на RET в 20 из 23 случаев МЭН IА.

ЭТИОЛОГИЯ

МЭН I (синдром Вермера) обусловлен инактивирующими мутациями гена, кодирующего ядерный белок менин; в этом гене идентифицировано > 500 мутаций. Точная функция менина неизвестна, но он, по-видимому, подавляет рост опухолей.

Примерно в 40% случаев при МЭН I поражаются 3 вида желез:

Опухоли или гиперплазия паращитовидных желез (опухоли отмечаются у 25%, гиперплазия паращитовидных желез у 75% пациентов).

- Опухоли из островковых клеток поджелудочной железы (в большинстве наблюдений — гормональноактивные опухоли) (гастроиннома – 54%, инсулинома -21%, глюкагонома-3%, ВИПома- менее 1% и др.).

- Опухоли аденогипофиза (65% нефункционирующих опухолей, гиперсекреция гормона роста – 1%,

АКТГ -1%). Возможно, практически любое из описанных ниже сочетаний симптомокомплексов. У больных с мутацией гена менина и одной из 3 характерных для МЭН I опухолей существует риск последующего развития любой из 2 других..

О наследственном синдроме МЭН-I можно говорить тогда, когда у пациента с синдромом МЭН-I есть хотя бы один родственник первой линии с одной из опухолей, характерной для синдрома МЭН-I.

КОДЫ ПО МКБ-10

Поскольку в МКБ-10 нет синдрома МЭН, кодировку производят в соответствии с поражением органов-мишеней.

- D35.1 Доброкачественное новообразование паращитовидных желез.
- D35.2 Доброкачественное новообразование гипофиза.
- D13.6 Доброкачественные новообразования поджелудочной железы.
- C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы.

- С25.0 Головки поджелудочной железы.
- С25.1 Тела поджелудочной железы.
- С25.2 Хвоста поджелудочной железы.
- С25.3 Протока поджелудочной железы.
- С25.4 Островковых клеток поджелудочной железы.
- С25.7 Других частей поджелудочной железы.
- С25.8 Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
- С25.9 Поджелудочной железы неуточнённое.

ПАТОГЕНЕЗ

Опухоли, характерные для синдромов МЭН, происходят из клеток системы АПУД. Согласно теории Н. Pearse (1966 г.), все клетки системы АПУД являются производными клеток нейрозктодермы (нервного гребня). Предполагают, что синдромы МЭН обусловлены мутациями в клетках нервного гребня. Эти мутации наследуются клетками эндокринных желез и других клеток системы АПУД и приводят к их опухолевой трансформации. В пользу этой гипотезы свидетельствует обнаружение так называемых **смешанных типов МЭН**, включающих гиперплазию одиночных клеток системы АПУД или опухоли из таких клеток. К смешанным типам МЭН относят, например, **нейрофиброматоз с признаками МЭН типов I, IIa и IIb**. Против этой гипотезы говорит тот факт, что при синдромах МЭН нередко встречаются новообразования, имеющие энтодермальное или мезенхимное происхождение. Не исключено, что мутация вызывает трансформацию клеток только в одной эндокринной железе, а сопутствующие нарушения имеют вторичный характер и вызваны гиперсекрецией гормона клетками первичной опухоли. Известно, например, что при МЭН типа I гиперсекреция инсулина клетками инсулиномы вызывает гиперплазию аденогипофиза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Синдром встречается с частотой 1 случай на 1 млн населения. Больные с синдромом МЭН-1 составляют 2-4% всех пациентов с ПГПТ и 20-40% пациентов с НЭО.

Возраст начала заболевания колеблется от 4 лет до 81 года, но с наибольшей частотой оно выявляется у лиц 20–40-летнего возраста. МЭН 1 встречается у мужчин и женщин с равной частотой.

Синдром Вермера характеризуется высокой пенетрантностью. Первые клинические симптомы у 50% пациентов появляются к 20 годам, а в возрасте старше 40 лет — почти у 95%. Возраст начала заболевания колеблется от 4 до 80 лет, но пик манифестации приходится на возраст от 20 до 40 лет [3].

Вышеизложенные статистические данные говорят о том, что примерно в 50% случаев МЭН 1-го типа может встретиться в детском возрасте, что в свою очередь требует

бдительности и более тщательного генетического скринингового контроля детей в семьях с выявленными мутациями гена менина.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина зависит от поражения конкретных желез.

Таблица 1. Клинические проявления МЭН I

Проявления	%
Гиперпаратиреоз	95
Энтеропанкреатические опухоли	30–80
Аденомы гипофиза	20–25
Карциноидные опухоли	10–20
Аденомы надпочечников	25–40
Подкожные липомы	30
Ангиофибромы лица	85
Коллагеномы	70

Околощитовидные железы

Гипертиреоз присутствует в $\geq 95\%$ случаев. Чаще всего имеет место бессимптомная гиперкальциемия, но примерно в 25% случаев заболевание проявляется нефролитиазом или нефрокальцинозом. В отличие от спорадического гиперпаратиреоза, для МЭН I характерна диффузная бессимптомная гиперплазия околощитовидных желез.

Поджелудочная железа

Островковоклеточные опухоли поджелудочной железы развиваются в 30-90% случаев. Опухоли обычно растут мультицентрически и иногда секретируют сразу несколько гормонов. Часто имеют место множественные аденомы или диффузная гиперплазия островковых клеток; такие опухоли локализуются не только в поджелудочной железе, но и (чаще) в тонком кишечнике. Примерно 30% опухолей – злокачественны и дают местные или отдаленные метастазы. Однако, злокачественные островковоклеточные опухоли при МЭН I нередко оказываются более доброкачественными, чем спорадически встречающиеся злокачественные островковоклеточные опухоли.

Самой частой энтеропанкреатической опухолью при МЭН I является гастринома, которая развивается в поджелудочной железе или в двенадцатиперстной кишке. Почти у 80% пациентов с МЭН I присутствуют либо множественные пептические язвы, обусловленные повышенной гастринстимулируемой секрецией желудочной кислоты, либо асимптоматическое повышение уровня гастрина.

Второе по частоте место занимают инсулиномы, которые проявляются гипогликемией натощак. Эти опухоли, часто множественные, обычно имеют небольшие размеры. Нередко они возникают у пациентов возрастом младше 40 лет.

Примерно в трети случаев у пациентов с МЭН 1 обнаруживаются нефункционирующие энтеропанкреатические опухоли. Большинство «нефункционирующих» островковклеточных опухолей на самом деле секретируют панкреатический полипептид. Хотя это не сопровождается клиническими симптомами, определение панкреатического полипептида можно использовать для скрининга. Размер нефункционирующих опухолей коррелирует с риском метастазирования и смерти.

При МЭН 1, хотя и менее часто, встречаются и другие гормонально-активные энтеропанкреатические опухоли. Возможно развитие тяжелой секреторной диареи, приводящей к водно-электролитному дефициту и опухолям из не-бета-клеток. Этот симптомокомплекс, включающий водянистый стул, гипокалиемию и ахлоргидрию, называют WDHA-синдромом или панкреатической холерой; его связывают с секрецией вазоактивного интестинального полипептида, хотя в число причинных факторов могут входить и другие гормоны желудочно-кишечного тракта или стимуляторы секреции (в том числе, простагландины). В опухолях из не-бета-клеток иногда возникает избыточная секреция глюкагона, соматостатина, хромогранина или кальцитонина, эктопическая секреция АКТГ или кортикотропин-рилизинг-гормона (что вызывает синдром Кушинга), а также гиперсекреция соматолиберина (что вызывает акромегалию).

Гипофиз

Опухоли гипофиза обнаруживаются в 15-42% случаев МЭН 1. От 25 до 90% из них – пролактиномы. Около 25% гипофизарных опухолей секретируют либо только гормон роста, либо гормон роста вместе с пролактином. Избыток пролактина может быть причиной галактореи у женщин, а избыток гормона роста – причиной акромегалии, клинически неотличимой от спорадической формы акромегалии. Примерно 3% опухолей секретируют АКТГ, вызывая синдром Кушинга. Большинство остальных гормонально неактивны.

Местный рост опухоли может приводить к нарушениям зрения, головной боли и гипопитуитаризму.

Опухоли гипофиза у пациентов с МЭН 1 могут достигать большего размера, вести себя более агрессивно и возникать в более раннем возрасте, чем спорадические опухоли гипофиза; однако недавнее долгосрочное когортное исследование показало, что опухоли гипофиза, связанные с МЭН 1, развивались медленнее, подобно спорадическим опухолям гипофиза.

Другие проявления

У 5-15% больных с МЭН 1 развиваются карциноидные опухоли, преимущественно в производных передней кишки (тимусе, легких, желудке). Карциноид тимуса чаще встречается у мужчин. В 10–20% случаев обнаруживаются аденомы надпочечников, которые могут быть двусторонними. Иногда при МЭН 1 наблюдается аденоматозная гиперплазия щитовидной железы. Это редко сопровождается изменением секреции тиреоидных гормонов, и клиническое значение такой гиперплазии остается неясным. В ряде случаев встречаются множественные кожные и висцеральные липомы, ангиофибромы, менингиомы, эпендиомы и коллагеномы.

ДИАГНОСТИКА

- Генетические тесты
- Клиническая оценка других опухолей триады
- Уровни кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), гастрина и пролактина в сыворотке
- Выяснение локализации опухоли с помощью МРТ, КТ или УЗИ

Синдром МЭН 1 следует предполагать у больных с опухолями околощитовидных желез, поджелудочной железы или гипофиза, особенно при семейном анамнезе эндокринопатий. Также лицам с гиперпаратиреозом, диагностированным до 30 лет, следует рекомендовать скрининговое обследование. Пациентам из группы риска необходимо провести генетическое тестирование с прямым секвенированием ДНК гена МЭН 1 и клинический скрининг на наличие других опухолей, формирующих данный синдром; для этого:

- Выясняют наличие симптомов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, поноса, нефролитиаза, гипогликемии и гипопитуитаризма
- Исследуют поля зрения, проверяют наличие галактореи у женщин, признаков акромегалии и подкожных липом
- Определяют уровни кальция, интактного ПТГ, гастрина и пролактина в сыворотке

Если эти скрининг-тесты свидетельствуют о нарушении функции эндокринных желез, ассоциированных с МЭН 1, необходимо проводить дополнительные лабораторные или рентгенологические исследования.

Секретирующие гастрин не-бета-клеточные опухоли поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки диагностируют по повышенному базальному уровню гастрина в плазме, его усиленной реакции на инфузию кальция и парадоксальному повышению уровня гастрина после инфузии секретина. Инсулин-секретирующие бета-клеточные опухоли поджелудочной железы диагностируют по наличию гипогликемии натощак на фоне повышенного уровня инсулина в плазме. Ранним признаком поражения поджелудочной железы могут быть повышенные базальные уровни панкреатического полипептида или гастрина, а также усиленная реакция этих гормонов на стандартный завтрак.

Выяснить локализацию опухоли помогает УЗИ или КТ. Однако, поскольку эти опухоли часто имеют небольшие размеры, может потребоваться применение и других визуализирующих методов (спиральной КТ, ангиографии, эндоскопического или интраоперационного УЗИ).

Акромегалию диагностируют по повышенному уровню гормона роста, который не снижается при введении глюкозы, и повышенному уровню инсулино-подобного фактора роста 1 (соматомедина-С) в сыворотке.

СКРИНИНГ

Скрининг мутаций в гене, ответственном за синдром МЭН-1, проводят у пациентов с:

- двумя опухолями и более, характерными для синдрома МЭН-1 (при манифестации множественного поражения эндокринных желез в возрасте до 30 лет мутации гена *MEN1* выявляются в 100% случаев) (1В)¹;

- множественными опухолями ОЦЖ (2С);
- манифестацией ПГПТ в возрасте до 40 лет;
- истинным рецидивом ПГПТ после радикального оперативного лечения (2С);
- гастриномой или множественными панкреатическими опухолями (в любом возрасте);
- семейным изолированным гиперпаратиреозом.

Кроме того, генетическое обследование нужно проводить у родственников первой линии пациента с верифицированной генетической мутацией *MEN1* (2С).

Перед генетическим обследованием всем пациентам необходимо пройти генетическое консультирование.

Дальнейшее лабораторное и инструментальное обследование у родственников первой линии необходимо проводить после выявления генетических аномалий во избежание необоснованных процедур.

Для синдрома МЭН 1 характерны множественные эндокринные и как следствие метаболические нарушения, однако в настоящее время эффективная профилактика или успешное превентивное лечение отсутствуют. Учитывая высокую пенетрантность заболевания и риск злокачественной прогрессии опухолей, наибольшее значение имеет своевременная диагностика с выделением симптомов, как характерных для классической опухолевой триады, так и редких образований, входящих в состав синдрома. Нельзя переоценить важность генетического подтверждения диагноза и обследование родственников.

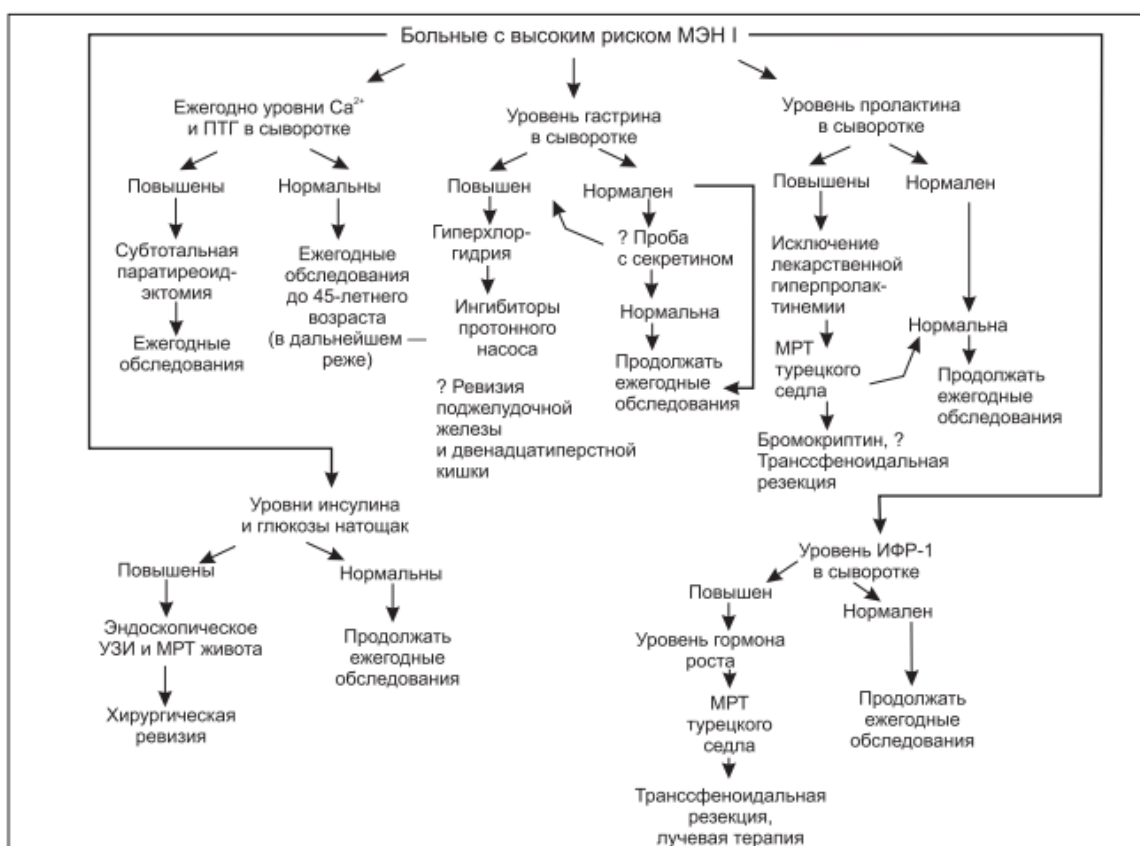


Рисунок 1. Алгоритм обследования и ведения больных с высоким риском генетического дефекта (например, при наличии МЭН I у ближайших родственников). Если есть возможность провести генетический анализ, то обследуют только носителей мутаций *MEN1*. Диагностику опухолей поджелудочной железы (например, инсулиномы) или гипофиза (например, соматотропиномы) проводят лишь при наличии соответствующих проявлений у родственников или самого больного

Для исключения или ранней диагностики гормональной активности образований поджелудочной железы (наиболее часто встречающихся инсулином) необходимо определение уровней инсулина, проинсулина и С-пептида при выявлении образований поджелудочной железы. Введение в широкую клиническую практику ангиографических методов с определением градиента уровней гормонов позволяет проводить орган-сберегающие операции. Своевременная диагностика и лечение синдрома МЭН 1 позволит значительно увеличить продолжительность и качество жизни данных пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфического лечения синдрома Вермера не существует. Основная цель – это удаление уже существующих опухолей и коррекция гормонального баланса при его нарушениях.

- По возможности, хирургическое удаление опухоли
- Медикаментозная терапия гиперпродукции гормонов

При **гиперпаратиреозе**, как правило, проводят субтотальную паратиреоидэктомию, однако опухоли околощитовидных желез часто рецидивируют. Купированию рецидивной или сохраняющейся после операции гиперкальциемии способствует применение октреотида или цинакальцета.

При **пролактиноме** обычно используют агонисты дофамина; другие гипофизарные опухоли удаляют хирургически.

Островковоклеточные опухоли часто бывают многочисленными и небольшого размера; поэтому их обнаружить труднее, и операция зачастую не гарантирует излечения.

Лечение **гастрин-секретирующих не-бета-клеточных опухолей** довольно сложное. Если удастся установить локализацию, их удаляют, хотя неясно, уменьшает ли операция вероятность поздних метастазов. Если местоположение опухоли установить невозможно, применяют ингибиторы протонной помпы, которые часто надолго избавляют больных от симптомов язвенной болезни.

В тех случаях, когда невозможно определить локализацию одиночной инсулиномы, рекомендуется субтотальная панкреатэктомия с энуклеацией любой пальпируемой опухоли в головке поджелудочной железы. Устранить гипогликемию помогают диазоксид (в РФ не зарегистрирован) или аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид). Для облегчения симптомов, связанных с размером опухоли, применяют стрептозоцин (в РФ не зарегистрирован) и другие цитотоксические средства.

Аналоги соматостатина способны подавлять секрецию гормонов другими неастрин-продуцирующими панкреатическими опухолями и причем хорошо переносятся больными. Паллиативные меры при метастазах панкреатических опухолей включают частичную гепатэктомию и эмболизацию печеночной артерии. Ослабить симптомы можно с помощью стрептозоцина (в РФ не зарегистрирован), доксорубина и других цитотоксических препаратов.

ПРОГНОЗ

Ожидаемая продолжительность жизни больных с синдромом МЭН1 снижена. Благоприятный прогноз имеется при раннем выявлении синдрома и своевременном лечении, что предотвращает инвалидизацию. У больных с множественными злокачественными опухолями (глюкагономой, инсулиномой, випомой, гастриномой) прогноз хуже.

Смертность составляет 50% у больных старше 50 лет, примерно в половине случаев – вследствие злокачественных НЭО и карциноидных опухолей тимуса. В связи с этим очень важно наблюдение пациентов специалистами различного профиля (гастроэнтерологов, онкологов, хирургов-эндокринологов, радиологов, генетиков), имеющих опыт лечения данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1) – это наследственная патология, характеризующаяся наличием двух и более опухолей (или гиперплазии) эндокринных желез, наиболее часто поражаются паращитовидные железы. Данная патология встречается довольно редко и изучена недостаточно, однако, учитывая высокую распространенность первичного гиперпаратиреоза в популяции, требует знания подходов к ведению таких больных. Важное прогностическое значение имеет выявление больных из группы риска, поскольку заболевание часто диагностируется спустя годы после возникновения первых клинических симптомов, что может отрицательно повлиять на прогноз. С целью своевременного скрининга и лечения, а также всестороннего динамического контроля за больными с синдромом МЭН1 необходима повышенная настороженность в отношении этой наследственной патологии. Комплексный междисциплинарный подход к ведению больного позволяет улучшить выявляемость заболевания и увеличить продолжительность жизни.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, et al: Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: Results from the DutchMEN1 Study Group (DMSG). J Clin Endocrinol Metab 100(9):3288–3296, 2015.
2. van Leeuwaarde RS, van Nesselrooij BP, Hermus AR, et al. Impact of delay in diagnosis in outcomes in MEN1: Results from the Dutch MEN1 Study Group. J Clin Endocrinol Metab 101(3):1159–1165, 2016.
3. Giusti F., Marini F., Brandi M.L., In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Gene Reviews: Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2005, Aug 31.
4. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). Mol. Cell. Endocrinology. 2014; 386 (1-2): 2-15
5. Эндокринология. Национальное руководство под редакцией акад. РАН И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 1112
6. Древаль А.В. Эндокринология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. С. 544

7. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиялковская Е.Г. и др. Варианты и фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа // Терапевтический архив. -2014. - №10. - С.87-91.
8. Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А. и др. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов // Проблемы эндокринологии. - 2014. - №4. - С.51-59.