

Факторы риска замедленного течения репаративных процессов после деструктивного вмешательства на покровных тканях стопы

А. А. Кубанов*, **, доктор медицинских наук, профессор

Е. К. Мураховская*, 1, кандидат медицинских наук

Р. Н. Комаров***, доктор медицинских наук, профессор

А. Н. Дзюндзя***

И. А. Винокуров***, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

** ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва, Россия

*** ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. В статье обобщены сведения о заболеваниях и состояниях, оказывающих влияние на процессы нормального заживления после деструктивных вмешательств на покровных тканях стопы, представлены современные данные литературы, посвященные этим вопросам. Неадекватная оценка состояния пациента перед проведением планового деструктивного вмешательства на нижних конечностях может привести к формированию длительно незаживающего раневого дефекта и нарушению функции конечности. Проведение деструктивного вмешательства требует настороженности в отношении ряда заболеваний и состояний, влияющих на процессы нормального заживления, таких как сахарный диабет, метаболический синдром, иммунодефицит. Особое внимание в статье уделено оценке состоятельности кровотока нижних конечностей в связи с тем, что хроническая артериальная недостаточность является одной из наиболее значимых причин замедленного течения репаративных процессов в области стоп. Представлено собственное клиническое наблюдение, иллюстрирующее отсутствие нормальной регенерации в условиях гипергликемии и хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

Ключевые слова: деструкция, деструктивные вмешательства, атеросклероз, заживание ран, регенерация, хроническая артериальная недостаточность, нижние конечности, замедленное заживание.

Для цитирования: Кубанов А. А., Мураховская Е. К., Комаров Р. Н., Дзюндзя А. Н., Винокуров И. А. Факторы риска замедленного течения репаративных процессов после деструктивного вмешательства на покровных тканях стопы // Лечащий Врач. 2021; 8 (24): 57-61. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.010

Risk factors for a delayed course of reparative processes after destructive intervention on the integumentary tissues of the foot

А. А. Кубанов*, **, Е. К. Мураховская*, 1, Р. Н. Комаров***, А. Н. Дзюндзя***, И. А. Винокуров***

* FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

** SRCDC MOH Russia, Moscow, Russia

*** FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow, Russia

Abstract. The article summarizes information about diseases and conditions that affect the processes of normal healing after destructive interventions on the integumentary tissues of the foot, presents modern literature data on these issues. An inadequate assessment of the patient's condition before a planned destructive intervention on the lower extremities can lead to a long-term non-healing wounds and dysfunction of the extremity. A destructive intervention requires attention to a number of diseases and conditions that affect normal healing processes, such as diabetes mellitus, metabolic syndrome, and immunodeficiency. Particular attention is paid to the assessment of the consistency of the blood flow of the lower extremities because chronic arterial insufficiency is one of the most significant reasons for the slow reparative processes in the foot area. The authors present their own clinical observation that illustrates the absence of normal regeneration in conditions of hyperglycemia and chronic arterial disease of the lower limbs.

Keywords: destruction, destructive interventions, atherosclerosis, wound healing, regeneration, chronic arterial insufficiency, lower limbs, delayed healing.

For citation: Кубанов А. А., Мураховская Е. К., Комаров Р. Н., Дзюндзя А. Н., Винокуров И. А. Risk factors for a delayed course of reparative processes after destructive intervention on the integumentary tissues of the foot // Lechaschy Vrach. 2021; 8 (24): 57-61. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.010

¹Контактная информация: murakhovskayaek@mail.ru

Согласно профессиональному стандарту врача-дерматовенеролога необходимым умением при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях является проведение электрокоагуляции, криодеструкции и лазерной деструкции ткани кожи [1].

Перед проведением планового деструктивного вмешательства на нижних конечностях врач-дерматовенеролог, осматривающий пациента, должен уметь выявить значимые симптомы сопутствующих заболеваний, способных повлиять на процессы последующего заживления. Неадекватная оценка состояния пациента может привести к формированию длительно незаживающего раневого дефекта. Нарушение функции конечности влечет за собой временную или стойкую потерю трудоспособности и оказывает значительное влияние на здоровье и качество жизни пациента, а также ведет к повышенным затратам системы здравоохранения на лечение [2].

Скорость и качество заживления после деструктивного вмешательства зависят от таких сопутствующих заболеваний и состояний, как сахарный диабет (СД), иммунодефицит, метаболический синдром, анемии, нефропатии, тромбофилии, атеросклеротическое поражение артерий, характеризующееся нарушением притока артериальной крови, нарушение венозного оттока [2, 3]. При осмотре и обследовании пациента следует обращать внимание на проявления так называемого метаболического синдрома: ожирение, дислипидемию и артериальную гипертензию (АГ), так как их наличие напрямую определяет на кровообращение в нижних конечностях [2, 4]. Гипотиреоз сопровождается атерогенной дислипидемией, гипергомоцистеинемией, способствует развитию атеросклеротического поражения сосудов [5, 6]. Анемия приводит к хронической гипоксемии покровных тканей. Замедляет репаративные процессы дефицит витаминов А, С, Е и цинка. Жесткие диеты и недостаточное потребление белка приводят к снижению синтеза и прочности коллагена [2, 3, 7-9].

По состоянию на 31 декабря 2017 г. в России общая численность пациентов с СД составила 4 498 955 человек (3,06% населения страны) [10]. На фоне СД даже незначительная травматизация может сопровождаться развитием гнойно-некротических осложнений

вследствие замедленной эпителизации и склонности к развитию инфекционного процесса. Неправильная лечебная тактика при наличии у пациента диабета может привести к осложненному течению заболевания и ампутации конечности [2, 3, 11].

Факторами риска развития СД 2 типа, которые следует учитывать при сборе анамнеза, являются возраст старше 45 лет, ожирение и избыточная масса тела, низкая физическая активность, наличие СД в семейном анамнезе, АГ, дислипидемия, наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Пациента могут беспокоить жажды, полиурия, никтурия, кожный зуд, длительно не поддающиеся лечению пиодермии, грибковые инфекции. Лицам старше 45 лет с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска диабета рекомендовано проводить определение уровня глюкозы плазмы натощак [4, 11].

При диабете наблюдается макро- и микроангиопатия, образование микротромбов, сладж-феномен; воспалительный компонент доминирует над репаративным. Вследствие гипергликемии базальная мембрана стенок сосудов утолщается, в ней происходит отложение иммунных комплексов. Эндотелиальная дисфункция сосудистой стенки приводит к повышению ее проницаемости для белков плазмы и атерогенных липидов, снижению кровотока и гипоксии тканей. Активация коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывающей системы крови, снижение антикоагулянтной активности и замедление фибринолиза обуславливают тенденцию к тромбообразованию и также вносят свой вклад в нарушение микрогемодинамики. В условиях гипергликемии восстановление тканей затруднено из-за повышения уровня окислительного стресса, подавления пролиферации фибробластов, снижения синтеза коллагена, повышения активности матриксных металлопротеиназ (ММР-2, 3, 9, 13). При диабете нарушены клеточная пролиферация и высвобождение факторов роста, нарушается иннервация сосудов. Макрофаги, кератиноциты и жировые стволовые клетки секрецируют сниженное количество VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), в результате чего нарушаются ветвление эндотелиальных клеток и ангиогенез. Гипергликемия приводит к снижению миграции нейтрофилов из кровяного русла в очаг повреждения, уменьшению

продолжительности жизни нейтрофилов, нарушению фагоцитоза. В результате страдают процессы элиминации патогенных микроорганизмов, обуславливая высокий риск развития гнойных осложнений. У пациентов с СД выявляется генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. Прогрессирование заболеваний артерий нижних конечностей на фоне СД ускоряет развитие критической ишемии нижних конечностей [2, 3, 8, 9, 11, 12].

Врач-дерматовенеролог, осматривающий пациента перед деструктивным вмешательством на коже стоп, должен уметь оценить состояние артерий и вен нижних конечностей, иметь навык пальпации пульса артерий нижних конечностей, так как процессы нормального заживления значительно затрудняет наличие у пациента синдрома хронической ишемии конечности, развивающегося в условиях хронической артериальной недостаточности.

Хроническая артериальная недостаточность обусловлена облитерацией просвета артерий и характеризуется медленным прогрессирующим течением. Постепенная окклюзия артериальных сосудов приводит к тому, что гемодинамические и метаболические компенсаторные механизмы перестают преодолевать угнетение перфузии и приводят к циркуляторной гипоксии тканей дистальных отделов конечностей. Нормальное заживление требует достаточного количества кислорода, необходимого для взаимодействия многочисленных цитокинов, поддержания активности пролиферирующих клеток. В условиях ухудшающегося периферического кровообращения доставка кислорода и метаболических субстратов достаточна для поддержания жизнедеятельности клеток и базального потребления АТФ в покое, но недостаточна для ресинтеза АТФ в условиях его повышенного потребления. Для заживления требуется воспалительная реакция и дополнительный объем перфузии. В условиях присоединения инфекции кислород необходим клеткам для обеспечения реакции кислород-зависимого «респираторного взрыва», приводящего к образованию эндогенных бактерицидных веществ, и для нормальной работы фагоцитоза. Подсчитано, что для заживления раны требуется давление кислорода в тканях более 40 мм рт. ст. При длительно незаживающих ранах давление кислорода может снижаться до 5 мм рт. ст. [3, 13].

Причинами развития хронической артериальной недостаточности могут служить диабетическая ангиопатия, узелковый периартерит, болезнь Рейно, неспецифический аортоартерит, облитерирующий тромбангиит и другие системные васкулиты, а также заболевания соединительной ткани. Однако в конце двадцатого столетия основной причиной развития хронической артериальной периферической недостаточности стал атеросклероз [13].

Как правило, атеросклероз развивается у мужчин старше 40 лет, имеющих сопутствующую патологию в виде нарушения обмена веществ, АГ, гиперхолестеринемии. При облитерирующем атеросклерозе происходят системные дегенеративные изменения сосудистой стенки, когда в субинтимальном слое артерий формируются атеромы, содержащие отложения эстерифицированного и неэстерифицированного холестерина. Это обуславливает сужение артерий и ухудшение кровоснабжения тканей. Атеросклеротические измене-

- подколенной артерии в глубине подколенной ямки при положении больного на животе или на спине и при согнутой в коленном суставе ноге под углом 120°;
- бедренной артерии на 2 см ниже середины паховой связки (рис. 1) [13, 15].

При наличии соответствующих жалоб и клинической картины, выявлении снижения или отсутствия пульсации артерий нижней конечности перед проведением деструктивного вмешательства на ногах следует направить пациента на консультацию сердечно-сосудистого хирурга для проведения ультразвуковой допплерографии и определения дальнейшей тактики ведения. В противном случае возможно не только замедленное заживление раны, но и полное его отсутствие с развитием хронического незаживающего раневого дефекта. В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент К., 59 лет, обратился в отделение сосудистой хирургии с жалобами на незаживающийся в течение 6 месяцев дефект, возникший после краевой резекции ногтевой пластины первого пальца стопы справа вследствие лечения онихогрифоза и вросшего ногтя. При расспросе обращал внимание на дискомфорт и боли в области икроножных мышц при ходьбе, перемежающуюся хромоту до 10-50 метров. В анамнезе жизни – длительный стаж курения по одной пачке сигарет в день.

При осмотре наблюдался раневой дефект с ровными краями без признаков краевой эпителилизации размерами $0,4 \times 0,8$ см у свободного края ногтевой пластиинки первого пальца правой стопы, сопровождавшийся экссудацией, отечностью, покраснением и болезненностью (рис. 2). В области нижних конечностей наблюдались явления мышечной гипотрофии, кожные покровы голеней и стоп субатрофичны, на ощупь холодные, волоссяной покров практически отсутствует, ногтевые пластиинки значительно утолщены, желтого цвета. При пальпаторном определении отсутствует пульсация на подколенных артериях и артериях стопы с обеих сторон. Пациент нормостенического телосложения. Пульс 76 ударов в минуту, давление 150/90 мм рт. ст., температура тела нормальная. По органам и системам без особенностей.

По данным лабораторных исследований отмечалось повышение уровня глюкозы плазмы натощак до 9 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – 8,6 ммоль/л, дислипидемия. В общем анализе мочи, клиническом



Рис. 2. Пациент К., 59 лет.
Клиническая картина при обращении / Patient K., 59 years old.
Clinical picture before treatment

ния способствуют тромбообразованию, так как покрышка фиброзной бляшки подвержена повреждению и изъязвлению, являясь местом формирования пристеночных тромбов, при этом в зоне атерогенных формирований эндотелиальными и другими клеткамирабатываются факторы, активизирующие тромбоциты [13, 14].

Атеросклеротическое поражение, как правило, мультифокальное. Одним из локусов поражения является бедренно-подколено-берцовый сегмент. При осмотре и опросе пациента перед деструктивным вмешательством на стопе следует обращать внимание на ключевые симптомы хронической артериальной непроходимости нижних конечностей: болезненность, дискомфорт, онемение, слабость в области мышц нижних конечностей при нагрузке и в покое (симптом перемежающейся хромоты), парестезии, гипотрофию мышечной ткани, атрофическое истончение кожи и подкожножировой клетчатки, сниженную температуру и бледность кожных покровов стопы, отсутствие волосяного покрова на коже конечности, гипертрофию и слоистость ногтевых пластинок [13, 15].

В оценке хронической артериальной непроходимости нижних конечностей велика значимость оценки пульсации периферических артерий. Пальпацию пульса артерий нижних конечностей проводят в области:

- тыльной артерии стопы между I и II плюсневыми костями;
- задней большеберцовой артерии между медиальной лодыжкой и ахилловым сухожилием;

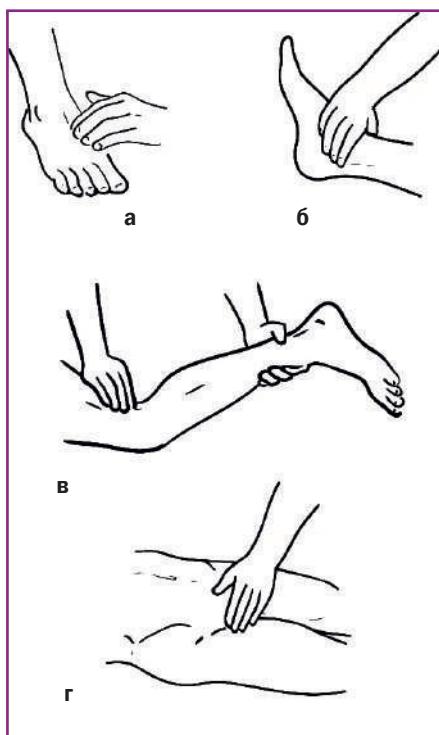


Рис. 1. Схема определения пульсации периферических артерий нижних конечностей: а – тыльной артерии стопы, б – задней большеберцовой артерии, в – подколенной артерии, г – бедренной артерии / Scheme for determining the pulsation of the peripheral arteries of the lower extremities: a – dorsal artery of the foot, b – posterior tibial artery, v – popliteal artery, g – femoral artery

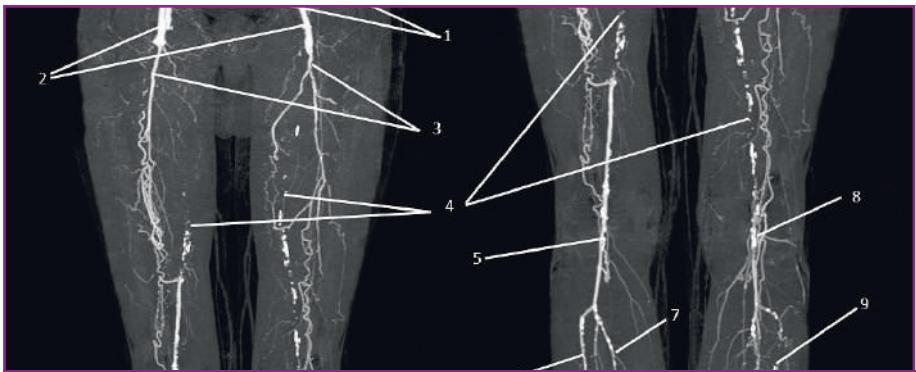


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием аорты и артерий нижних конечностей при обращении: 1 — наружная подвздошная артерия, 2 — общая бедренная артерия, 3 — глубокая бедренная артерия, 4 — окклюзированная поверхностная бедренная артерия, 5 — подколенная артерия, 6 — передняя большеберцовая артерия, 7 — задняя большеберцовая артерия, 8 — окклюзированная подколенная артерия справа, 9 — окклюзированная передняя большеберцовая артерия справа / Multislice computed tomography with contrasting the aorta and arteries of the lower extremities during before treatment: 1 — external iliac artery, 2 — common femoral artery, 3 — deep femoral artery, 4 — occluded superficial femoral artery, 5 — popliteal artery, 6 — anterior tibial artery, 7 — posterior tibial artery, 8 — occluded popliteal artery on the right, 9 — occluded anterior tibial artery on the right

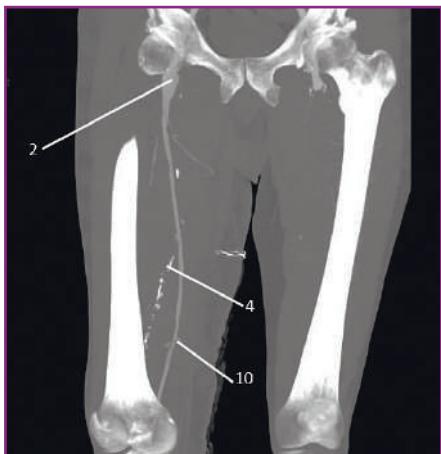


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием аорты и артерий нижних конечностей после проведенной хирургической реконструктивной операции: 2 — общая бедренная артерия, 4 — окклюзированная поверхностная бедренная артерия, 10 — аутовенозный гraft / Multispiral computed tomography with contrast enhancement of the aorta and arteries of the lower extremities after surgical reconstructive surgery: 2 — common femoral artery, 4 — occluded superficial femoral artery, 10 — autovenous graft

анализе крови и коагулограмме значимых отклонений от нормы не наблюдалось. По данным мультиспиральной компьютерной томографии аорты и артерий нижних конечностей (рис. 3, 4) выявлена окклюзия обеих поверх-



Рис. 5. Пациент К., 59 лет. Клиническая картина через 1 неделю после реконструктивного вмешательства / Patient K., 59 years old. The clinical picture 1 week after reconstructive intervention

ностных бедренных артерий, правой подколенной артерии, передней и задней большеберцовых артерий справа. По данным анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных обследований пациенту был выставлен диагноз: «Атеросклероз аорты и артерий нижних конечностей. Окклюзия обеих поверхностных бедренных, правой подколенной артерий, передней и задней большеберцовых артерий справа. Хроническая ишемия правой нижней конечности 4-й степени по классификации Фонтейна—Покровского. Впервые выявленный СД. АГ 2-й степени, II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 3». Тенденция к заживлению раневого дефекта появилась только после проведенного реконструктивного вмешательства (бедренно-тибионального

шунтирования справа) (рис. 5). Полное заживление раневого дефекта достигнуто через 2 месяца.

Обсуждение

Проведение деструктивного вмешательства в области покровных тканей стопы требует настороженности в отношении ряда заболеваний и состояний, влияющих на процессы нормального заживления, таких как СД, метаболический синдром, иммунодефицит. Процессы нормального заживления значительно затрудняет наличие у пациента заболеваний артерий нижних конечностей, основной причиной которых является атеросклероз. Предположить наличие у пациента заболеваний артерий нижних конечностей позволяет выявление определенных факторов риска: возраста старше 50 лет, СД, курения в анамнезе, дислипидемии, АГ, а также наследственности, отягощенной заболеваниями периферических артерий. У пациентов с повышенным риском заболеваний артерий нижних конечностей следует собрать всесторонний медицинский анамнез, обращая особое внимание на болезненность или слабость мышц нижних конечностей при нагрузке и в покое (симптом перемежающейся хромоты), парестезии. При осмотре нижних конечностей следует оценить температуру и целостность кожи, состояние волосяного покрова и ногтевых пластин, наличие гипертрофии мышц. В случае выполнения деструктивного вмешательства на стопе у пациента с заболеваниями артерий нижних конечностей возможно не только замедленное заживление раны, но и полное его отсутствие с развитием хронического незаживающего раневого дефекта [13, 15].

Заключение

Перед плановым деструктивным вмешательством на покровных тканях стопы врач-дерматовенеролог, осматривающий пациента, должен уделять особое внимание признакам хронической артериальной недостаточности кровообращения нижних конечностей. При подозрении на наличие у пациента заболеваний артерий нижних конечностей следует пальпаторно оценить пульсацию в них. Отсутствие или ослабление пульсации артерий ног может говорить об их поражении в виде стеноза или окклюзии и требует более тщательной взвешенной оценки соотношения пользы и риска

плановых инвазивных вмешательств на стопе, обязательной предварительной коррекции сопутствующей патологии с целью профилактики осложнений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Профессиональный стандарт 02.033 «Врач-дерматовенеролог», утвержден Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 14.03.2018 № 142н. [Professional'nyy standart 02.033 «Vrach-dermato-venerolog», utverzhden Prikazom Ministerstva truda i sotsial'noy zashchity Rossiyskoy Federatsii ot 14.03.2018 № 142n. [Professional standard 02.033 «Doctor-dermatovenerologist», approved by Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated March 14, 2018 No. 142n.]]
2. Гайн Ю. М., Герасименко М. А., Шахрай С. В. Современные взгляды на причины возникновения и патогенез хронической раны // Инновационные технологии в медицине. 2017; 4 (5): 208-222. [Gain Yu. M., Gerasimenko M. A., Shakhray S. V. Sovremennyye vzglyady na prichiny vozniknoveniya i patogenet khronicheskoy rany [Modern views on the causes and pathogenesis of chronic wounds] Innovatsionnye tekhnologii v meditsine. 2017; 4 (5): 208-222.]
3. Han G., Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments // Adv. Ther. 2017; 34 (3): 599-610.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Сахарный диабет. 2020; S2 (23): 4-102. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. YU. Sakharnyy diabet 2 tipa u vzroslykh [Type 2 diabetes mellitus in adults] Sakharnyy diabet. 2020; S2 (23): 4-102.]
5. Вербовой А. Ф., Вербовая Н. И., Долгих Ю. А. Симбиоз кардиологии и эндокринологии // Медицинский совет. 2020; 14: 80-89. [Verbovoy A. F., Verbovaya N. I., Dolgikh Yu. A. Simbioz kardiologii i endokrinologii [Symbiosis of cardiology and endocrinology] Meditsinskiy sovet. 2020; 14: 80-89.]
6. Волкова А. Р., Дора С. В., Беркович О. А. с соавт. Субклинический гипотиреоз – новый фактор сердечно-сосудистого риска // Терапия. 2016; 6 (10): 23-28. [Volkova A. R., Dora S. V., Berkovich O. A. s soavt. Subklinicheskiy gipotireoz – novyy faktor serdechno-sosudistogo riska [Subclinical hypothyroidism – a new factor of cardiovascular risk] Terapiya. 2016; 6 (10): 23-28.]
7. Grada A., Mervis J., Falanga V. Research techniques made simple: animal models of wound healing // J Invest Dermatol. 2018; 138 (10): 2095-2105.
8. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C. A., et al. Wound healing: a cellular perspective // Physiol. Rev. 2019; 99 (1): 665-706.
9. Qing C. The molecular biology in wound healing and non-healing wound // Chin. J. Traumatol. 2017; 20 (4): 189-193.
10. Анциферов М. Б., Демидов Н. А., Калашникова М. Ф. с соавт. Динамика основных эпидемиологических показателей у пациентов с сахарным диабетом, проживающих в Москве (2013-2018) // Сахарный диабет. 2020; 2 (23): 113-124. [Antsiferov M. B., Demidov N. A., Kalashnikova M. F. s soavt. Dinamika osnovnykh epidemiologicheskikh pokazateley u patsiyentov s sakharnym diabetom, prozhivayushchikh v Moskve (2013-2018) [Dynamics of the main epidemiological indicators in patients with diabetes mellitus living in Moscow (2013–2018)] Sakharnyy diabet. 2020; 2 (23): 113-124]
11. Ugwu E., Adeleye O., Gezawa I. et al. Predictors of lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcer: findings from MEDFUN, a multi-center observational study // J Foot Ankle Res. 2019; 12: 34.
12. Токмакова А. Ю., Зайцева Е. Л., Воронкова И. А., Шестакова М. В. Клинико-морфологическое исследование тканевой reparации при синдроме диабетической стопы // Сахарный диабет. 2018; 6 (21): 490-496. [Tokmakova A. Yu., Zaytseva Ye. L., Voronkova I. A., Shestakova M. V. Kliniko-morfologicheskoye issledovaniye tkanevoy reparatsii pri sindrome diabeticheskoy stopy [Clinical and morphological study of tissue repair in diabetic foot syndrome] Sakharnyy diabet. 2018; 6 (21): 490-496.]
13. Бокерия Л. А., Покровский А. В. с соавт. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ. 2019. [Bokeriya L. A., Pokrovskiy A. V. s soavt. Natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabol evaniy arteriy nizhnikh konechnostey. Rossiyskiy soglasitel'nyy dokument. 2019. [National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Russian conciliation document. 2019.]]
14. Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis // Circulation Research. 2019; 124 (2): 315-327.
15. Firnhaber J. M., Powell C. S. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment // Am. Fam. Physician. 2019; 99 (6): 362-369.