

УДК 616.12-008.46-036.12+616.124

АНАЛИЗ СТРУКТУРНО- УНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ¹

Екатерина Андреевна Полунина, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, gilti2@yandex.ru

Людмила Петровна Воронина, доктор медицинских наук, профессор, Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, voroninaluda74@mail.ru

Ирина Викторовна Севостьянова, кандидат медицинских наук, ассистент, Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, irina-nurzhanova@yandex.ru

Дария Сергеевна Тарасочкина, аспирант, Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, mitrohina_dariya@mail.ru

Ольга Сергеевна Полунина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, admed@yandex.ru

У больных артериальной гипертензией, стенокардией напряжения и пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и стенокардии напряжения были исследованы некоторые индексированные показатели структуры и функции левого желудочка. Было установлено, что у больных артериальной гипертензией как при моноэтиологии, так и в сочетании со стенокардией напряжения имеет место гипертрофия левого желудочка, на что указывало увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). У больных стенокардией напряжения также имелось статистически значимое увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ по сравнению с группой соматически здоровых лиц, но не достигающее степени гипертрофии. У части пациентов с артериальной гипертензией наблюдалось адаптивное ремоделирование миокарда, а среди больных стенокардией напряжения и при сочетании артериальной гипертензии со стенокардией напряжения у части пациентов имело место не только адаптивное, но и дезадаптивное ремоделирование миокарда, доказывающее реструктуризирующее влияние хронической ишемии на миокард.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, гипертрофия левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, стенокардия напряжения

THE ANALYSIS OF STRUCTURALLY FUNCTIONAL INDICATORS OF THE LEFT VENTRICLE AT THE PATIENTS WITH THE CHRONIC HEART INSUFFICIENCY

Polunina Ekaterina A., Ph.D. (Medicine), Senior Researcher, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation, gilti2@yandex.ru

¹ Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией: эпидемиология, патогенез, диагностика, прогноз» (МК-4540.2014.7) (The work was performed as part of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young scientists and PhDs for the project "Chronic heart failure with preserved systolic function: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prognosis" (МК-4540.2014.7)).

Voronina Ludmila P., D.Sc. (Medicine), Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation, voroninaluda74@mail.ru

Sevostyanova Irina V., Ph.D. (Medicine), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation, irina-nurzhanova@yandex.ru

Tarasochkina Dariya S., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation, mitrohina_dariya@mail.ru

Polunina Olga S., D.Sc. (Medicine), Professor, Head of Chair, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation, admed@yandex.ru

There were investigated some indexed indicators of structure and function of the left ventricle at the patients with the arterial hypertension, stenocardia of tension and the patients with the combination of arterial hypertension and stenocardia of tension. It was established that the hypertrophy of the left ventricle takes place at the patients with arterial hypertension both at the mononosology, and in the combination of stenocardia of tension. It was indicated by increasing of the mass of a myocardium of the left ventricle (MMLV) and the index of mass of a myocardium of the left ventricle (IMMLV). Patients with the tension of stenocardia unlike the group of somatic healthy patients (patients which didn't not reaching the hypertrophy degree) had statistically significant increasing of MMLV and IMMLV. It was observed the adaptive remodeling of the myocardium at the part of the patients with the arterial hypertension. And it was observed not only adaptive, but also dezadaptiv remodeling of the myocardium at the patients with the stenocardia of tension with the combination of arterial hypertensia with the tension stenocardia and it is proving the restructuring the influence of the chronic ischemia on the myocardium.

Keywords: remodeling of a myocardium, hypertrophy of the left ventricle, chronic heart insufficiency, arterial hypertension, tension stenocardia

В XXI в. хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из важнейших проблемных разделов современной медицины и имеет огромное социальное значение в связи с широкой распространенностью, неуклонно прогрессирующим, прогностически неблагоприятным течением и высокими экономическими потерями [4]. Характерной чертой сегодняшнего состояния этой проблемы является значительное увеличение числа больных с ХСН. Учитывая сохраняющуюся тенденцию к росту данной заболеваемости и ее высокую социальную значимость, особо актуальной видится ранняя диагностика хронической сердечной недостаточности, что имеет важное практическое значение [6].

По результатам Фремингемского исследования, артериальная гипертензия (АГ) является частой причиной ХСН. В 70 % случаев наличие АГ предшествует развитию этого синдрома. Конкурирует с АГ ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая предполагает формирование ХСН в 59 % случаев у мужчин и в 48 % случаев у женщин.

Ремоделирование сердца, включающее в себя не только процесс гипертрофии миокарда, но и изменение также геометрии и функционального статуса левого желудочка, считается в настоящее время основой развития хронической сердечной недостаточности. Исследования последних лет показали, что изменение структурно-геометрических показателей левого желудочка (относительная толщина стенки, индекс сферичности и др.) тесно коррелирует с тяжестью клинических проявлений хронической сердечной недостаточностью и именно они являются наиболее корректными в оценке динамики процессов ремоделирования [1; 2; 3; 5; 10; 11; 12].

Целями исследования стали изучение и анализ изменения структурно-геометрических показателей левого желудочка по данным эхокардиоскопии у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и сочетании стенокардии и артериальной гипертензии.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией: эпидемиология, патогенез, диагностика, прогноз» (МК-4540.2014.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол № 2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

В общей сложности было обследовано 165 человек. Динамическое наблюдение за пациентами и их комплексное обследование осуществлялось в условиях объединения стационар-поликлиника ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина». Было выделено 3 группы пациентов: пациенты с артериальной гипертензией ($n = 45$), пациенты с ишемической болезнью сердца: стенокардией напряжения (СТ) II–III функционального класса ($n = 45$), пациенты с сочетанием АГ+СТ ($n = 45$). В группу контроля вошли 30 соматически здоровых лиц Астраханского региона. Средний возраст пациентов составил $57,4 \pm 2,3$ года. Средний возраст в контрольной группе составил $55,1 \pm 1,4$ года.

Диагноз «сердечная недостаточность» устанавливался в соответствии с Фремингемскими критериями диагностики ХСН, а также с принципами диагностики ХСН, изложенными в Национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов [4]. Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, лабораторные анализы, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиографию с оценкой диастолической и систолической функции.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах “ALOKA-5500 Prosaund” (Япония) и “G-60” фирмы “Siemens” (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиографии. Обследование больных проводили по стандартной методике из парастернального (по длинной и короткой осям) и апикального доступов [8; 9].

Оценивались и рассчитывались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракция укорочения волокон миокарда (ФУВМ) и относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы “Statistica 7.0” (“Stat Soft Inc.”, США) [7].

Результаты исследований и их обсуждение

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у больных артериальной гипертензией статистически значимо ($p_1 = 0,001815$) превышала ММЛЖ у здоровых лиц и пациентов со стенокардией напряжения ($p_2 = 0,007246$; см. табл.). Так, медиана и интрапроцентильные (5; 95) размахи ММЛЖ при АГ составили 246,71 [183,88; 388,88] г, против 133,45 [81,5; 198,04] г в группе соматически здоровых лиц. В группе больных стенокардией напряжения ММЛЖ также была статистически значимо выше ($p_1 = 0,034615$) по сравнению с ММЛЖ в группе соматически здоровых лиц. Медиана, интрапроцентильные (5; 95) размахи ММЛЖ при стенокардии напряжения составили 175,96 [159,56; 204,97] г.

В группе больных с сочетанием АГ+СТ медиана и интрапроцентильные размахи ММЛЖ составили 287,75 [170,38; 457,65] г, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p_1 = 0,001161$), статистически значимо выше по сравнению с группой больных АГ ($p_2 = 0,021341$) и статистически значимо выше по сравнению с группой больных СТ ($p_3 = 0,007220$).

Таблица

Индексированные показатели структуры и функции левого желудочка при артериальной гипертензии, стенокардии, сочетании стенокардии и артериальной гипертензии

Показатель	Контроль, n = 30	АГ, n = 45	СТ, n = 45	АГ+СТ, n = 45	Межгрупповое сравнение
Масса миокарда ЛЖ, г	133,45 [81,50; 198,04]	246,71 [183,88; 388,88], p1=0,001815	175,96 [159,56; 204,97], p1=0,034615, p2=0,007246	287,75 [170,38; 457,65], p1=0,001161, p2=0,021341, p3=0,007220	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 165) = 20,39814, p=0,0001
ИММЛЖ	79,58 [54,75; 106,68]	133,36 [106,40; 163,59], p1=0,001466	119,28 [113,91; 135,29], p1=0,002615, p2=0,038307	154,41 [104,41; 223,05], p1=0,000410, p2=0,002902, p3=0,034005	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 165) = 22,74813, p = 0,0000
Фракция укорочения волокон миокарда	0,48 [0,42; 0,50]	0,47 [0,41; 0,55], p1=0,716703	0,47 [0,45; 0,81], p1=0,456298, p2=0,591877	0,47 [0,4; 0,64], p1=0,959051, p2=0,403820, p3=0,058874	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 165) = 3,270932, p=0,3517
ОТС ЛЖ	0,52 [0,50; 0,58]	0,44 [0,35; 0,64], p1=0,001782	0,41 [0,27; 0,52], p1=0,003573, p2=0,033100	0,46 [0,30; 0,59], p1=0,003593, p2=0,479582, p3=0,017719	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 165) = 8,527651, p = 0,0363

Примечание: p1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц; p2 – уровень статистической значимости различий с группой больных артериальной гипертензией; p3 – уровень статистической значимости различий с группой больных стенокардией.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у больных артериальной гипертензией статистически значимо ($p1 = 0,001466$) превышал ИММЛЖ у здоровых лиц и у больных стенокардией напряжения ($p2 = 0,038307$). Так, медиана и интраперцентильные (5; 95) размахи ИММЛЖ при АГ составили 133,36 [106,4; 163,59], против 79,58 [54,75; 106,68] в группе соматически здоровых лиц. В группе больных стенокардией напряжения ИММЛЖ также был статистически значимо выше ($p1 = 0,002615$) по сравнению группой соматически здоровых лиц. Медиана, интраперцентильные (5; 95) размахи ИММЛЖ при СТ составили 119,28 [113,91; 135,29]. В группе больных с сочетанием АГ+СТ медиана и интраперцентильные размахи ИММЛЖ составили 154,41 [104,41; 223,05], что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p1 = 0,000410$), статистически значимо выше по сравнению с группой больных АГ ($p2 = 0,002902$), и статистически значимо выше по сравнению с группой больных СТ ($p3 = 0,034005$).

Таким образом у больных артериальной гипертензией как при мононозолии, так и в сочетании со стенокардией напряжения имеет место увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ по сравнению с группой соматически здоровых лиц и с группой больных СТ. У больных СТ также имеет место увеличение данных показателей по сравнению с группой соматически здоровых лиц.

Не было выявлено статистически значимых различий фракции укорочения волокон миокарда (ФУВМ) у больных АГ ($p1 = 0,716703$) по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Так, медиана и интраперцентильные (5; 95) размахи ФУВМ у больных АГ составили 0,47 [0,41; 0,55] против 0,48 [0,42; 0,5] в группе соматически здоровых лиц (табл. 1). Также, не было выявлено статистически значимых различий Фракции укорочения волокон миокарда у больных СТ, у пациентов с сочетанием АГ+СТ как по сравнению с группой соматически здоровых лиц

($p_1 = 0,456298$; $p_1 = 0,959051$), так и по сравнению с группой больных АГ ($p_2 = 0,591877$; $p_2 = 0,403820$). Медиана и интрапроцентильные (5; 95) размахи ФУВМ у больных СТ составили 0,47 [0,45; 0,81].

Как видно из таблицы, относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ) у больных артериальной гипертензией была статистически значимо ниже ($p_1=0,001782$) чем ОТС ЛЖ у здоровых лиц. Так, медиана и интрапроцентильные (5; 95) размахи ОТС ЛЖ при АГ составили 0,44 [0,35; 0,64], против 0,52 [0,5; 0,58] в группе соматически здоровых лиц. В группе больных стенокардией напряжения ОТС ЛЖ была статистически значимо ниже ($p_1 = 0,003573$) по сравнению с группой соматически здоровых лиц и группой больных АГ ($p_2 = 0,033100$). Медиана, интрапроцентильные (5; 95) размахи ОТС ЛЖ при стенокардии напряжения составили 0,41 [0,27; 0,52]. В группе больных с сочетанием АГ+СТ медиана и интрапроцентильные размахи ОТС ЛЖ составили 0,46 [0,00; 0,59], что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p_1 = 0,003593$) и статистически значимо выше по сравнению с группой больных СТ ($p_3 = 0,017719$). Различия с группой больных АГ были статистически незначимы ($p_2 = 0,479582$).

Таким образом, при проведении анализа изменений структурно-геометрических показателей левого желудочка мы сделали вывод, что у больных артериальной гипертензией, как при монозонологии, так и в сочетании со стенокардией напряжения, имеет место гипертрофия левого желудочка, на что указывало увеличение массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка. Это представляется закономерным, учитывая перегрузку сопротивлением, которую испытывает миокард пациента с артериальной гипертензией. В то же время у больных СТ также имелось статистически значимое увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ по сравнению с группой соматически здоровых лиц, не достигающее, однако, степени гипертрофии. Поскольку миокард пациента со стенокардией не испытывает гемодинамической перегрузки сопротивлением, вопрос о механизмах утолщения миокарда у данной категории пациентов остается открытым.

Уменьшение относительной толщины стенок ЛЖ у пациентов исследуемых групп по сравнению с группой соматически здоровых лиц указывает на увеличение числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Причем в группе пациентов с АГ у части пациентов наблюдалось адаптивное ремоделирование миокарда (ОТС ОЖ 0,45–0,3), а в группе пациентов со СТ и сочетанием АГ+СТ у части пациентов имело место не только адаптивное, но дезадаптивное ремоделирование миокарда (ОТС ЛЖ < 0,3), доказывающее реструктуризирующее влияние хронической ишемии на миокард.

Список литературы

1. *Беленков Ю. Н.* Сравнительная характеристика возможностей тканевой и традиционной доплерэхокардиографии для диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю. Н. Беленков, Э. Т. Агманова // Кардиология. – 2007. – № 5. – С. 4–9.
2. *Белоусов Ю. Б.* Диастолическая дисфункция левого желудочка при хронической сердечной недостаточности: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Ю. Б. Белоусов, Н. Ю. Ханина, А. А. Упницкий // Клиническая медицина. – 2001. – № 2. – С. 17–21.
3. *Овчинников А. Г.* Методические аспекты применения доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции / А. Г. Овчинников, Т. Ф. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 2. – С. 1–12.
4. *Оганов Р. Г.* Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Пересмотр 2009 года / Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов. – Москва : МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с.
5. *Павлюкова Е. Н.* Сегментарная систолическая и диастолическая функции левого желудочка у практически здоровых лиц / Е. Н. Павлюкова, А. В. Шмырин, А. И. Дамбаев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 71–76.

6. **Поскребышева А. С.** Лечение хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста / А. С. Поскребышева, Н. А. Шостак, Е. С. Трофимов // *Клиницист*. – 2011. – № 1. – С. 39–46.
7. **Реброва О. Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
8. **Рыбакова М. К.** Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алексин, В. В. Митьков. – Москва : Видар-М, 2008. – 512 с.
9. **Шиллер Н.** Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – Москва : Практика, 2005. – С. 62–73.
10. **Abergel E.** Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy / E. Abergel, M. Tase, J. Bohlader // *Am. J. Cardio.* – 1995. – Vol. 75. – P. 489–503.
11. **Brutsaert D. L.** Diastolic dysfunction in heart failure / D. L. Brutsaert, S. Sys // *J. Cardiac. Failure.* – 1997. – Vol. 3. – P. 225–242.
12. **Hadano Y.** Can transthoracic Doppler echocardiography predict the discrepancy between left ventricular end-diastolic pressure and mean pulmonary capillary wedge pressure in patients with heart failure? / Y. Hadano, K. Murata, J. Liu // *Circulation.* – 2005. – Vol. 4 (69). – P. 432–438.

References

1. Belenkov Yu. N., Agmanova Ye. T. Sravnitel'naya kharakteristika vozmozhnostey tkanevoy i traditsionnoy dopplerekhokardiografii dlya diagnostiki diastolicheskoy disfunktsii levogo zheludochka u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu [The comparative characteristic features of fabric and traditional dopplerechocardiography for the diagnosis of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with chronic heart failure]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2007, no. 5, pp. 4–9.
2. Belousov Yu. B., Khanina N. Yu., Upnitskiy A. A. Diastolicheskaya disfunktsiya levogo zheludochka pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: voprosy patogeneza, diagnostiki i lecheniya [Diastolic left ventricular dysfunction in chronic heart insufficiency: questions of pathogenesis, diagnosis, and treatment]. *Klinicheskaya Meditsina* [Clinical Medicine], 2001, no. 2, pp. 17–21.
3. Ovchinnikov A. G., Ageev T. F., Mareev V. Yu. Metodicheskie aspekty primeneniya dopplerekhokardiografii v diagnostike diastolicheskoy disfunktsii [Methodological aspects of using Doppler echocardiography in the diagnosis of diastolic dysfunction]. *Serdechnaya Nedostatochnost* [Heart Failure], 2000, no. 2, pp. 1–12.
4. Oganov R. G., Mamedov M. N. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Peresmotr 2009 goda* [The National guidelines of the society of cardiology. Review 2009]. Moscow, Medi Expo Publ., 2009, 389 p.
5. Pavlyukova E. N., Shmyrin A. V., Dambaev A. I. Segmentarnaya sistolicheskaya i diastolicheskaya funktsii levogo zheludochka u prakticheski zdorovykh lits [Segmental systolic and diastolic function of the left ventricle in practically healthy persons]. *Ultrazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika* [Ultrasonic and Functional Diagnostics], 2002, no. 3, pp. 71–76.
6. Poskrebysheva A. S., Shostak N. A., Trofimov E. S. Lechenie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u lits pozhilogo vozrasta [Treatment of chronic heart failure in the elderly]. *Klinitsist* [Clinician], 2011, no. 1, pp. 39–46.
7. Rebrova O. Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere Publ., 2002, 312 p.
8. Rybakova M. K., Alekhin M. N., Mitkov V. V. *Prakticheskoe rukovodstvo po ultrazvukovoy diagnostike. Ekhokardiografiya* [Practical guide ultrasound diagnostics. Echocardiography]. Moscow, Vidar-M Publ., 2008, 512 p.
9. Shiller N., Osipov M. A. *Klinicheskaya ekhokardiografiya* [Clinical echocardiography]. Moscow, Praktika Publ., 2005, pp. 62–73.
10. Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardio.*, 1995, vol. 75, pp. 489–503.
11. Brutsaert D. L., Sys S. Diastolic dysfunction in heart failure. *J. Cardiac Failure*, 1997, vol. 3, pp. 225–242.
12. Hadano Y., Murata K., Liu J. Can transthoracic Doppler echocardiography predict the discrepancy between left ventricular end-diastolic pressure and mean pulmonary capillary wedge pressure in patients with heart failure? *Circulation*, 2005, vol. 4 (69), pp. 432–438.